

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

В.В. Племенков

ВВЕДЕНИЕ В ХИМИЮ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

*Для химических, биологических
и медицинских специальностей
ВУЗов и университетов*

**Казань
2001**

Племенков В В Введение в химию природных соединений Казань, 2001 376 с

В издании рассмотрены все основные классы природных соединений, для которых приведены классификации, особенности молекулярной структуры, таблицы типичных представителей, схемы характерных химических реакций, значимые медико-биологические свойства, пути биосинтеза, природные источники. При создании книги использована оригинальная литература по 2000 год включительно. Содержание книги отражено в 13 главах: Введение, Простейшие бифункциональные природные соединения, Углеводы, Аминокислоты, пептиды и белки, Липиды: жирные кислоты и их производные, Изопреноиды-I, Изопреноиды-II, от сесквитерпенов до политерпенов, Фенольные соединения, Алкалоиды и порфирины, Витамины и коферменты, Антибиотики, Разные группы природных соединений, Металло-энзимы, Предметный указатель. Учебное пособие предназначено для студентов фармацевтических факультетов при изучении органической химии и фармакогнозии, в качестве дополнительной литературы студентам медицинских, химических и биологических специальностей. Может представлять интерес для аспирантов и преподавателей.

ПРЕДИСЛОВИЕ АВТОРА

Многолетняя преподавательская деятельность по органической химии на химическом, биологическом, фармацевтическом и медицинском факультетах университета привела меня к мысли, а потом и к твердому убеждению, что вся громада этой области естествознания естественным образом, можно сказать, самопроизвольно, делится на две части, которые в тоже время столь тесно связаны между собой генетически и методологически, что самостоятельными считать их нельзя. Увидеть эти две части нетрудно и их можно определить как классическую органическую химию и химию природных соединений. Сразу же ясна общность их составляющих субстанций: это соединения изначально углеводородной природы отягощенные различными (органогенными) функциональными группами, единый взгляд на природу внутримолекулярных и межмолекулярных взаимодействий, терминологическая и номенклатурная близость. Но в то же время, различий между этими двумя областями органической химии более чем достаточно, чтобы провести предложенное разграничение.

Предметом классической органической химии следует считать углеводороды и их *простые* функциональные производные, исследование структурных закономерностей и детальных механизмов реакций. Не исключено, конечно же, попадание в сферу этого изучения и веществ природного происхождения, но это обычно достаточно простые немногочисленные примеры иллюстративного характера на основном фоне структурного многообразия природных соединений.

Достаточно логично теперь определить химию природных соединений как ту область органической химии, которая связана с *полифункциональными* производными углеводов, составляющими основной массив веществ живой материи. Различие, на первый взгляд, казалось бы не столь существенное, чтобы “городить весь этот огород”, на самом же деле последовательный

анализ накопленного к концу XX века всего того, что изучено и найдено в области химии живой природы, буквально заставляет проделать такой “митоз”. (Действительно, процедура разделения всей органической химии на классическую органическую химию и химию природных соединений напоминает процесс деления клетки на две новых, когда в ней накапливается избыточное количество генетического, аминокислотного и всего остального органического материала).

Но этот переход от классической органической химии к химии природных соединений, а именно в такой последовательности должны изучаться эти два раздела химии вообще, не является чисто количественным — этого “количества” стало достаточно для появления и нового “качества”, связанного с пространственным строением сложных органических молекул, механизмами их реакций, межмолекулярными взаимодействиями. Кроме того, надо заметить, что на определенных этапах природная химия включает объекты и представления классической неорганической химии (особенно показательно такое участие в химии энзимов) и физической химии (энергетика химических процессов, межфазные взаимодействия).

О взаимоотношении этих двух разделов всей органической химии следует отметить следующее: исторически они развивались вместе, с самого зарождения органической химии (точнее сказать, с момента разделения химии на неорганическую и органическую), помогая одна другой методологически и материально; но при их изучении последовательность безусловно должна быть однозначной: от простого — к сложному, от неорганической химии — к органической химии, от классической органической химии — к химии природных соединений, как это уже стало привычным для нас.

Таким образом, теперь мы можем рассматривать процесс дифференциации органической химии на классическую и природную — как новый этап развития химии вообще.

*“Бессмысленно затрачивать больше усилий на то,
что может быть достигнуто меньшим.”*

*Уильям Оккам (1300-1350 гг.)
Английский ученый и богослов*

Глава 1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Предмет химии природных соединений

“Химия природных соединений”... Казалось бы, уже этим термином определено содержание предмета, его объекты в первую очередь. Но если прикоснуться вплотную к какому-либо конкретному природному живому объекту с позиций химического состава, то почти сразу же возникает проблема определения границ этого предмета и тех особенностей, которые позволяют выделить его в самостоятельную дисциплину. Многочисленные исследования химического состава животных и растительных организмов обнаружили необычное многообразие их органических субстанций, как очень сложных по своей структуре (антибиотики, полипептиды, алкалоиды и т.д.), так и предельно простых (метанол, этиламин, толуол и др.). Отсюда вытекает, что

необходимо выделить химию природных соединений из органической химии, хотя конечно же, они очень сильно связаны исторически и методологически, также как слова “природная” и “органическая”. Близки, взаимосвязаны, но не одно и то же. Так что же?

Попробуем увидеть это на некоторых примерах, сравнивая левую и правую колонки *схемы 1.1.1*.

Достаточно просто определить, что все это органические вещества, но если в левой колонке представлены классы монофункциональных органических соединений (а органическая химия и определяется как химия углеводородов и их функциональных производных), то в правой колонке мы видим типично природное соединение, которое является полифункциональным органическим соединением.

Схема 1.1.1

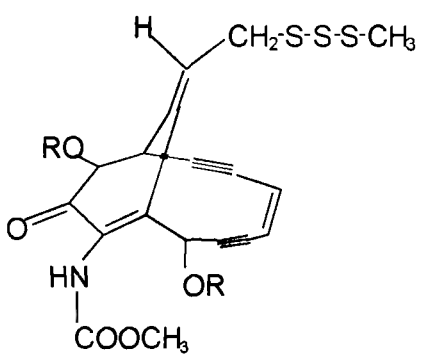
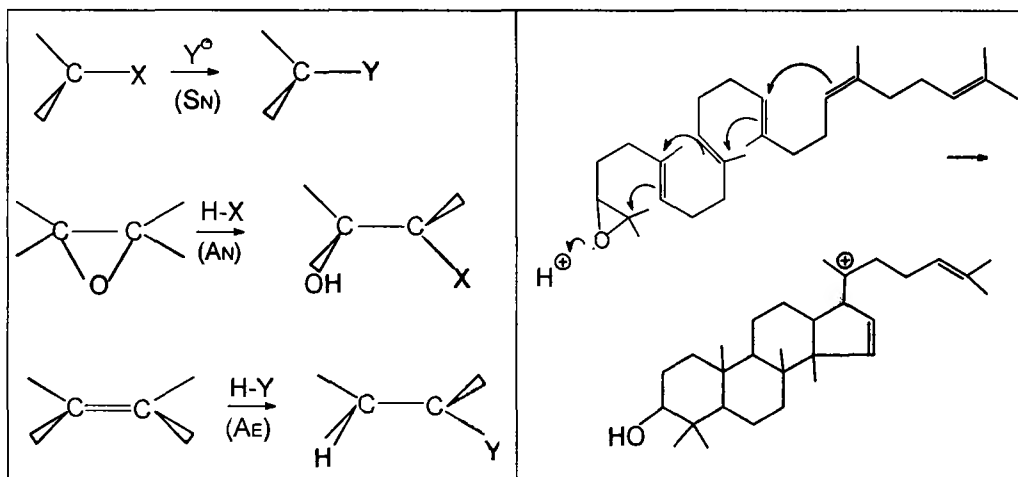
$\begin{array}{l} R-OH \\ R-S-S-R \\ R-C\equiv C-R \\ R_2C=CR_2 \\ R-NH_2 \\ R_2C=O \end{array}$ Классы органических соединений	 Esperamicin A1 Противоопухолевый антибиотик (экспериментальный)
--	---

Схема 1.1.2



В каком-то плане, аналогичную ситуацию мы можем отметить и при анализе механизмов реакций биосинтеза природных соединений, протекающих в живой клетке. В первом случае мы имеем дело с процессами, затрагивающими либо один реакционный центр (S_{N2}), либо одну химическую связь (A_E , A_N), тогда как в реакции образования природного соединения часто одновременно участвуют несколько реакционных центров и несколько химических связей. Так, например, превращение сквален-оксида в соединение стерановой структуры, протекающее в одну стадию, включает в себя механизмы нуклеофильного раскрытия эпоксидного цикла и четырехкратного электрофильного присоединения по олефиновой

связи (см. схему 1.1.2). Механизм последнего процесса должен быть определен как многоцентровый.

Следующая особенность реакций биосинтеза органических соединений, протекающих в живой клетке (*in vivo*), заключается в высокой (практически абсолютной) степени их стереоселективности — энантиоселективности в первую очередь. Если в ходе каких-либо превращений в молекуле возникает новый, очередной или первый, асимметрический центр, то в случае реакций *in vivo* образуется один энантиомер, в отличие от тех же превращений, протекающих вне живой клетки (*in vitro*) и без привлечения хиральных катализаторов, всегда приводящих к рацемату (схема 1.1.3).

Схема 1.1.3

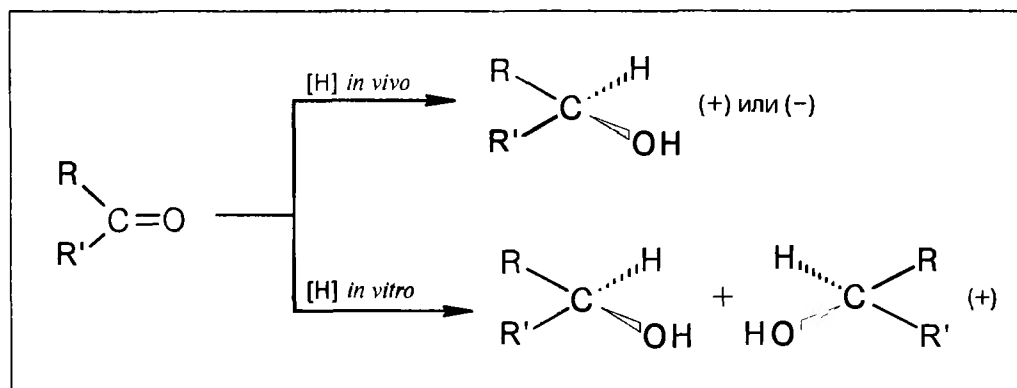


Схема 1.1.4

$R-COOH$	Свойства кислот (X)	O	Свойства кислот (X)
R		$\parallel$	
$C=O$	Свойства кетонов (Y)	$R-C-CH_2-COOH$	Свойства кетонов (Y)
R			Свойства енолов (Z)
$\Sigma \text{ свойств} = X + Y$		$\Sigma \text{ свойств} = X + Y + Z$	

Таким образом, базируясь на основных различиях химии органических соединений "в колбе" и "в живой клетке", можно определить химию природных соединений так: *химия органических полифункциональных молекул, стереоспецифических реакций и многоцентровых механизмов*.

Использование Природой полифункциональных органических соединений безусловно является процессом рациональным, поскольку наличие в одной молекуле только двух функциональных групп уже не удваивает, а можно сказать, утраивает ее функциональные возможности, так как наряду со свойствами функций X и Y в такой молекуле появляется третья группа химических и физических возможностей (Z), обязанная взаимному влиянию исходных групп X и Y (*схема 1.1.4*).

Это соответствует положению Аристотеля: "Целое — это нечто большее, чем сумма частей".

В качестве примера рассмотрим свойства β -кетокислот, которым кроме свойств кислот (X) и кетонов (Y) присущи новые свойства енолов (Z).

Другой пример: из неорганических кислот для построения целого ряда важных биологически активных веществ Природа выбрала кислоту с

максимальными химическими возможностями — трехосновную фосфорную.

Принцип построения природных соединений из полифункциональных молекул, очевидно, связан с многофункциональностью живых систем, из коих те более жизнеспособны, которые обладают максимумом возможностей, наибольшей гибкостью при минимальных материальных и энергетических затратах, т.е. можно сказать, Природа придерживается принципа Оккама, согласно которому "бессмысленно затрачивать больше усилий на то, что может быть достигнуто меньшим".

Многофункциональность природных соединений, а значит и живых систем, обеспечивается также и асимметрической изомерией тех соединений, которые обладают такой способностью (сразу же надо отметить, что абсолютное большинство природных соединений имеют молекулярную асимметрию). Но, кроме того, молекулярная асимметрия и связанная с ней энантиостереоспецифичность реакций *in vivo* обеспечивает селективность химических и физических процессов, которая совершенно необходима на фоне многофункциональности для внесения определенного порядка, так как полифункциональность высокой степени несет с собой хаос.

1.2. Классификация природных соединений

Классификация природных соединений — вопрос не тривиальный по причине их многообразия и сложности химического строения. К настоящему времени сложилось несколько подходов к этой проблеме, но ни один из них не является универсальным, всеобъемлющим — скорее всего, каждый из них имеет право на жизнь: тот или иной классификационный признак может быть приемлем в зависимости от сферы деятельности и от используемых акцентов.

Химическая классификация предполагает разделение на классы и формирование названий веществ строго в соответствии с номенклатурой классической органической химии. Но учитывая то, что уже сказано о природных соединениях как полифункциональных, этот подход может быть рационально использован только в случае достаточно простых соединений, таких, например, как оксикислоты и жирные кислоты или же тогда, когда необходимо указать только характерные функции данной группы соединений. Например, мы называем класс соединений “аминокислоты”, не учитывая тот факт, что как правило, в их молекулах имеются другие функции, и они должны быть отнесены, по меньшей мере, к трехфункциональным соединениям (схема 1.2.1).

Биохимическая классификация основана на разграничении природных соединений согласно путям их биосинтеза: различают вещества первичного метаболизма (углеводы, аминокислоты

и другие компоненты жизнеобеспечения живой клетки) и вещества вторичного метаболизма, образующиеся часто на базе веществ первичного биосинтеза, которые, как правило, не являются необходимыми для основных биохимических процессов (алкалоиды, терпеноиды и др.). Вещества вторичного метаболизма, в свою очередь, классифицируют в соответствии с ключевыми соединениями их биосинтеза: шикиматный путь биосинтеза (шикимовая кислота), мевалоновый путь биосинтеза (мевалоновая кислота), поликетидный путь биосинтеза (поликетиды).

Как видно из схемы образования основных классов природных соединений (схема 1.2.2), все пути биосинтеза связаны между собой, а кроме того, часто они перекрещиваются, т.е. имеются природные соединения, при образовании которых используются два пути биосинтеза (так называемые вещества смешанного пути биосинтеза).

В связи с этим, здесь же следует обсудить такой вопрос, как целесообразность биосинтеза тех или иных веществ в живой клетке. Если в отношении продуктов первичного биосинтеза, в основном, все понятно: функции белков, нуклеиновых кислот, углеводов и жиров достаточно ясны и многообразны — то относительно наших знаний о роли продуктов вторичного метаболизма в жизнедеятельности организмов, их продуцирующих, этого сказать нельзя. Бытует даже такое мнение, что эти вещества — отбросы жизнедеятельности живых клеток. Безусловно, такие

Схема 1.2.1

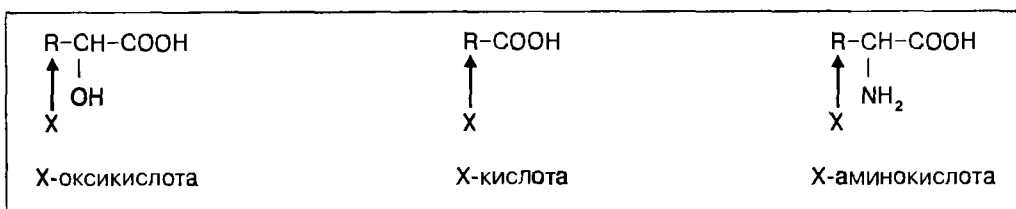
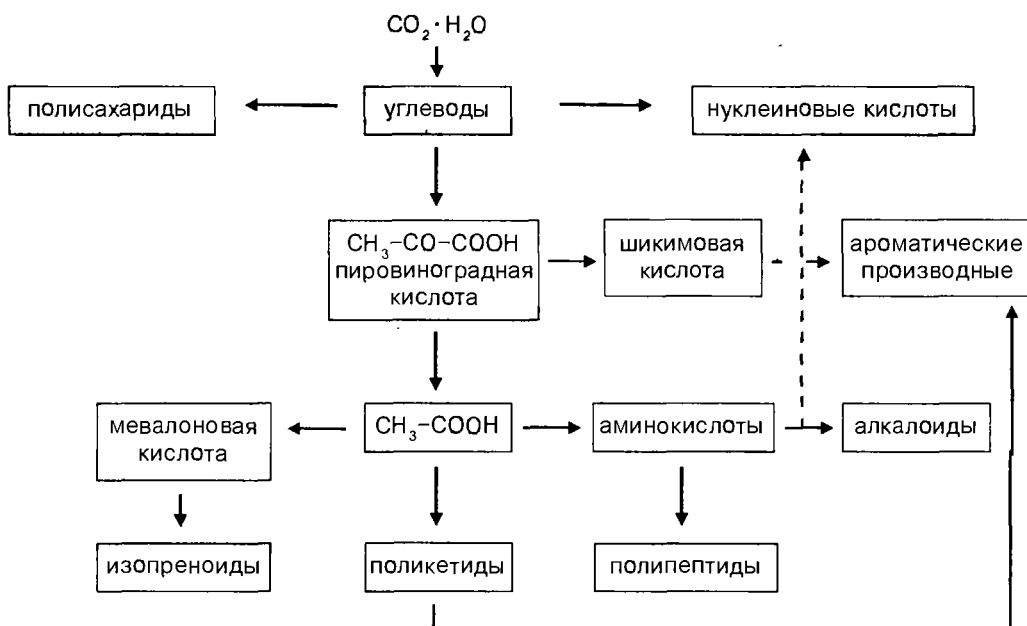


Схема 1.2.2



вещества-отбросы есть, но их не так много, как это представляется в настоящее время, а по мере углубления наших знаний о химии и биохимии природных субстанций это представление все больше обедняется фактическим материалом. И в настоящее время можно смело сказать, что вещества вторичного метаболизма являются средствами общения и взаимоотношения между организмами. Они выполняют функции сигнализации, защиты, орудия атаки, привлечения и т.д.

Биологическая активность природных соединений также может быть использована для их объединения в классы, хотя следует сразу же отметить, что часто в одну группу при таком подходе будут попадать вещества, имеющие очень мало общего между собой по молекулярной структуре, например, витамины, антибиотики, цитотоксины и т.д. (схема 1.2.3).

Но в некоторых случаях природные вещества, обладающие определенным видом физиологической активности,

Схема 1.2.3

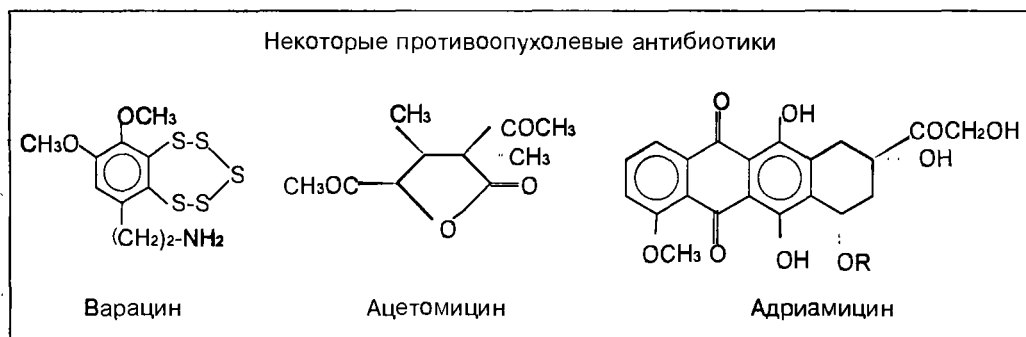
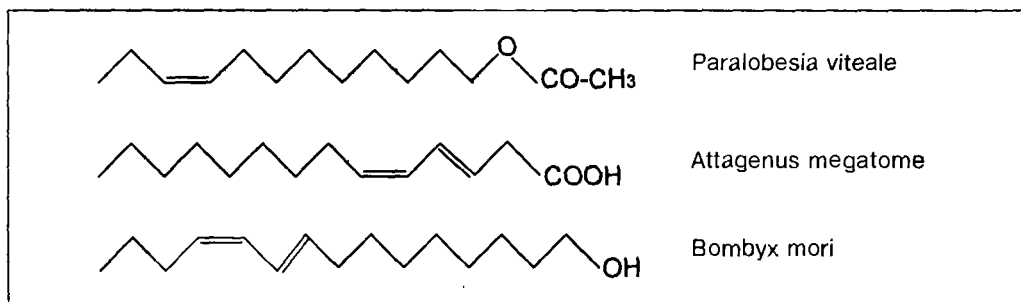


Схема 1.2.4



имеют также и достаточно характерные общие черты химической структуры. Так, половые феромоны различных насекомых представлены алифатическими углеводородами, спиртами, кислотами и их эфирами со слабо разветвленной (часто неразветвленной) углеводородной цепочкой размера C_{12} - C_{16} , часто содержащими одну или несколько двойных связей (схема 1.2.4).

Классификация по источникам природных соединений имеет ограниченное применение. Эта классификация, конечно же, очень грубая, так как одни и те же вещества могут быть найдены в самых различных субстанциях, но все же в некоторых случаях она может быть полезной. В первую очередь, здесь выделяют природные соединения растительного происхождения, животного происхождения, вещества, выделяемые из микроорганизмов, в последнее время выделяют еще природные соединения морских организмов. Более мелкое подразделение проводят уже внутри этих групп в соответствии с их биологической классификацией. Например, выделяют алкалоиды отдельных видов растений (алкалоиды спорыньи, алкалоиды мака, алкалоиды тыквенного кураре и т.д.).

Суммируя все вышесказанное о классификации природных соединений, следует в первую очередь отметить, что нельзя выбрать какую-либо одну из них при полном анализе материала. Скорее всего, все они имеют право на жизнь и должны быть использованы на тех или иных этапах изложения курса.

В настоящее время общепринятой (и мы также будем придерживаться ее) является классификация природных соединений на две основные группы: вещества первичного биосинтеза и вещества вторичного метаболизма. Внутри первой группы вещества делятся на классы в соответствии с их химическим строением (по основным функциональным группам) и отчасти с их биологической функцией. Внутри второй группы вещества классифицируются также в соответствии с их принципиальной химической природой и путями биосинтеза. Внутри каждого класса, с учетом особенностей отдельных соединений, указывается их принадлежность к природным источникам и общность по деталям химического строения. Биологическая активность природных соединений рассматривается уже не как классификационный признак, а как свойства этих веществ. Т.е. мы видим, что основные классификационные признаки природных соединений — это путь биосинтеза и химическая структура.

Теперь следует отметить то, что все вышесказанное о природных соединениях относится к веществам, которые называются *эндогенными субстанциями*, поскольку они синтезируются внутри организма и являются предпосылкой и результатом нормального жизненного процесса этого организма. Существуют также вещества, которые попадают в организм извне: это лекарства и загрязнения окружающей среды, так называемые *экзогенные соединения* (еще

называют ксенобиотиками). Безусловно, эти понятия относительны, так как одно и то же вещество может оказаться и в той, и в другой позиции. Например, антибиотики являются продуктами

нормальной жизнедеятельности микроорганизмов (т.е. эндогенные вещества), тогда как использование их в качестве лекарств приводит эти соединения в лагерь ксенобиотиков.

1.3. Методология химии природных соединений

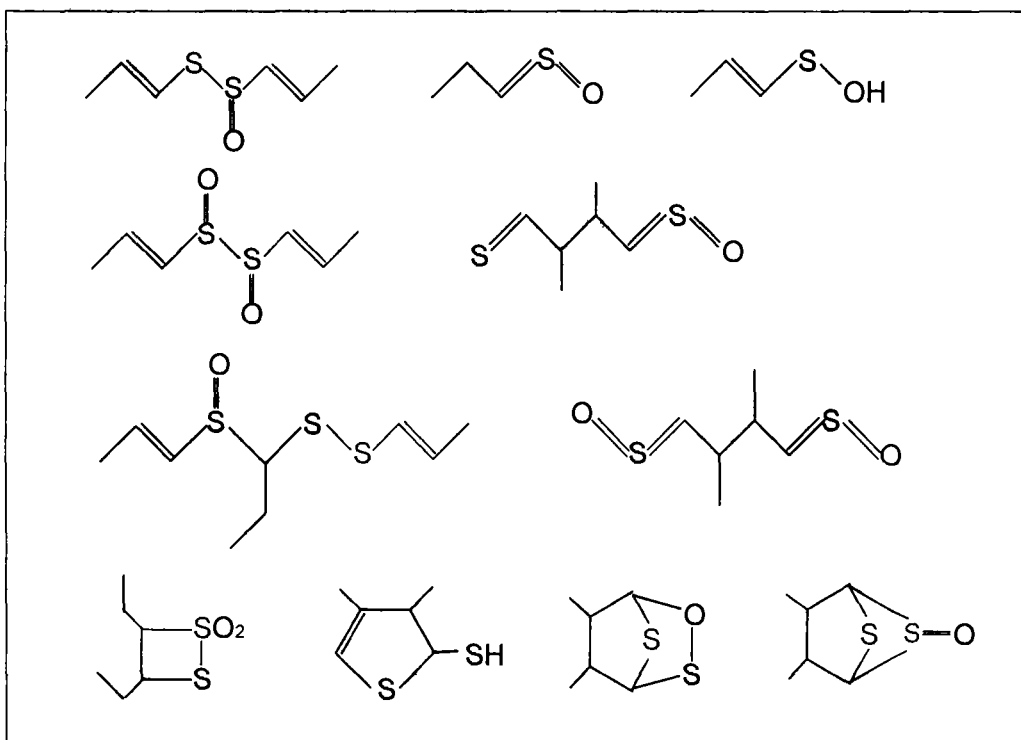
Теоретический аппарат химии природных соединений полностью соответствует, или даже точнее, полностью базируется на основных концепциях и представлениях теоретической органической химии. Валентные состояния атома углерода и атомов органо-генов (кислорода и азота, в первую очередь); типы химических связей (σ , π , водородные, ионные, комплексообразования); типы химических систем (сопряженные, аллильные, ароматические, гетероциклические); конформационная и конфигурационная изомерия молекул (оптическая изомерия в особенности); всевозможные реакционные механизмы (гомолитические и гетеролитические, электрофильные и нуклеофильные, синхронные и асинхронные, молекулярные перегруппировки); каталитические процессы (кислотно-основной катализ, главным образом) и взаимодействие с излучением — все это широко представлено в химии природных соединений. В свою очередь, результаты, полученные при работе с природными соединениями, обогащают и иницируют развитие теоретической органической химии, так как процессы, протекающие с участием природных молекул (как *in vivo*, так и *in vitro*) часто требуют для своего объяснения более развитых структурных и механистических представлений — это касается конформационного поведения биополимеров, конфигурационной изомерии молекул с несколькими асимметрическими центрами, многоцентровых реакций, механизмов ферментативного катализа. Из живых организмов подчасную выделяют вещества неожиданной структуры, хотя и несложные

в принципе, дающие толчок новым синтетическим исследованиям классиков-органиков. Например, что можно сказать о серосодержащих соединениях лука, представленных на *схеме 1.3.1*? Это удивительно, это интересно, это непонятно, это надо изучать.

В экспериментальном плане, напротив, далеко не все методы классической органической химии могут быть широко использованы в химии природных соединений, особенно на стадии определения химического состава, выделения и определения индивидуальных компонентов какого-либо природного источника. Это связано с тем, что молекулы многих природных соединений достаточно стабильны только при нормальных температурных условиях, а некоторые из них и при этих условиях живут недолгое время, поскольку являются интермедиатами; другие молекулы стабильны только в условиях *in vivo*; многие природные соединения обладают большой молекулярной массой и не могут быть переведены в паровую фазу даже при глубоком вакууме, а те из них, которые являются биополимерами, как правило, еще имеют и очень низкую растворимость в большинстве растворителей.

Чтобы определить экспериментальную методологию химии природных соединений, рассмотрим последовательно весь ход событий. С чего начинается эксперимент при исследовании природных органических объектов? Очевидно, с сырья. То есть то, что называется исходным веществом в классической органической химии, здесь называется сырьем или источником. Если взять в качестве сырья растение

Схема 1.3.1



(а химия природных соединений растительного происхождения наиболее хорошо развита), то необходимо установить его вид, фазу вегетации для заготовки, условия сушки, какие части растения отбирать для исследования. Следующий этап — выделение индивидуальных веществ или групп веществ из источника, чаще всего это экстракция различными растворителями в различных температурных условиях. Обычно используют два варианта экстракции: сырье последовательно экстрагируют серией растворителей с постепенно увеличивающейся полярностью (например, пентан→эфир→метанол→вода); или же из сырья сразу же извлекают максимум веществ таким универсальным растворителем, как ацетон, а полученную после испарения ацетона смолку-сырец уже повторно экстрагируют каким-либо растворителем (по выбору) в соответствии с поставленной задачей.

Естественно, что полученный экстракт всегда содержит целую гамму веществ, поэтому далее возникает трудоемкая задача выделения из экстракта индивидуальных соединений. При решении этой задачи наибольший эффект достигается при применении препаративной колоночной хроматографии. Колоночная хроматография в различных ее модификациях в химии природных соединений является незаменимым, широко используемым экспериментальным методом разделения и очистки веществ — это буквально палочка-выручалочка. Здесь следует отметить, что этот метод сейчас весьма распространен и в классической органической химии, но пришел этот метод из химии природных соединений: в 1904 году ботаник М.С.Цвет впервые таким способом разделил пигменты листьев растений. Обычно в качестве носителя (твердой фазы) используют силикагель или окись алюминия — они

могут быть разной активности, различной зернистости, иметь различные значения pH. В ряде случаев можно использовать привитые носители, т.е. химически модифицированные вышеуказанные твердые фазы, либо носители другой химической природы — полисахариды и другие биополимеры. Смесь веществ (смолку), внесенную в колонку, элюируют одним растворителем, смесью растворителей или смесью растворителей переменного состава для достижения градиента полярности среды. Всем этим процедурам сопутствует текущий контроль методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), для чего обычно используют стандартные пластинки силуфола (Silufol — основа силикагель) или алуфола (Alufol — основа окись алюминия); те же растворители, что и в колоночной хроматографии и определенную систему проявления (УФ-освещение, I_2 и др.).

На следующем этапе исследования выделенные индивидуальные соединения подлежат идентификации по двум вариантам: идентификация известного вещества (если оно неизвестно для данного источника) проводится по его константам (температуры плавления и кипения, n_D^{20} , R_i при наличии метчика); в случае выделения нового вещества используется подход классической органической химии, который в настоящее время базируется на комплексе физических методов (ИК-спектроскопия, спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия). Если неизвестное вещество удастся получить в виде кристаллов заметного размера (0,1 мм и более), то задача его идентификации может быть решена методом рентгеноструктурного анализа (РСА) со стопроцентной достоверностью и с такой степенью информационной полноты по структурным параметрам, какая не достигается никаким другим методом.

Последующие этапы исследования выделенных природных соединений касаются их судьбы, т.е. определения их положения в метаболической иерархии природных соединений, их роли в

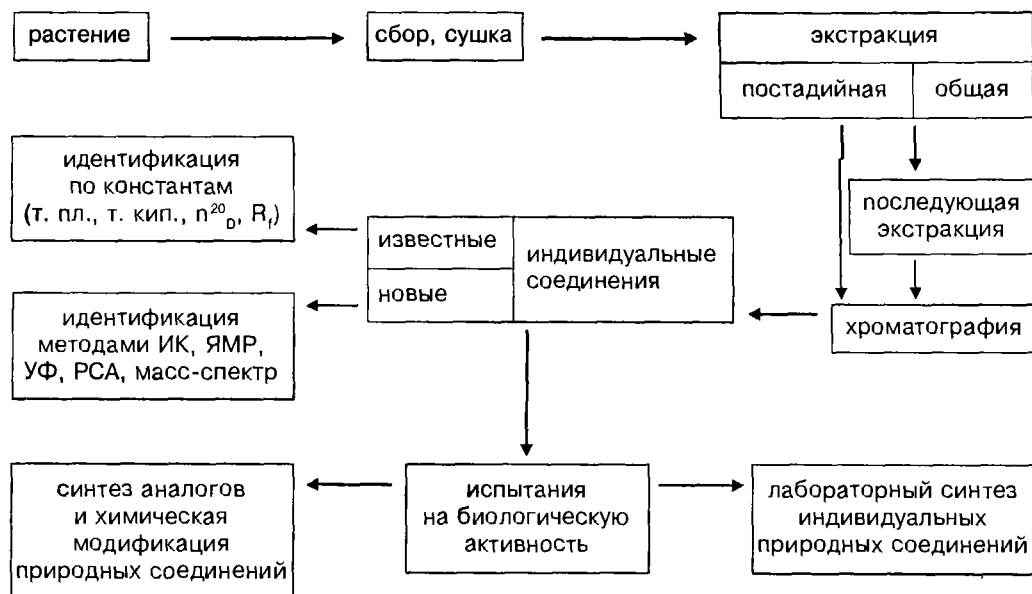
живой системе, их биологической активности по отношению к другим организмам, и, если есть необходимость, решается проблема их лабораторного синтеза. Весь комплекс экспериментальных химических работ с природными объектами представлен на *схеме 1.3.2*.

Синтез природных соединений на различных исторических этапах имел различную цель. Когда-то это был самый надежный в последней инстанции способ доказательства структуры выделенного нового природного соединения, т.е. имел смысл встречного синтеза. Сейчас, когда задача установления структуры молекулы решается достаточно однозначно комплексом физических методов, встречный синтез уже не столь актуален. Но зато актуальна задача синтеза тех природных соединений, которые обнаружили те или иные полезные свойства.

Показателен пример соединения под названием "Таксол" — этот дитерпеноид, выделенный из тихоокеанского тисса (*Taxus spp.*), обнаружил перспективную противоопухолевую активность. Для клинических испытаний последнего этапа его понадобилось 2,5 кг, но чтобы выделить такое количество этого лекарственного вещества, потребовалось уничтожить 12.000 деревьев этого вида. Вполне очевидно, что при благоприятном клиническом результате ситуация становится экологически неблагоприятной в регионе произрастания этих деревьев и единственный выход из такого положения — синтез. Кроме того, учитывая тот факт, что испытываемое соединение (таксол) оказалось неидеальным по некоторым своим медицинским показателям, возникла необходимость его химической модификации, т.е. синтеза новых функциональных производных таксола с целью улучшения его основных свойств и удаления неблагоприятных побочных эффектов (*схема 1.3.3*).

Следует иметь в виду, что вышеописанный и систематический подход всегда должен сопутствовать практическиму успеху какого-либо индивидуального

Схема 1.3.2

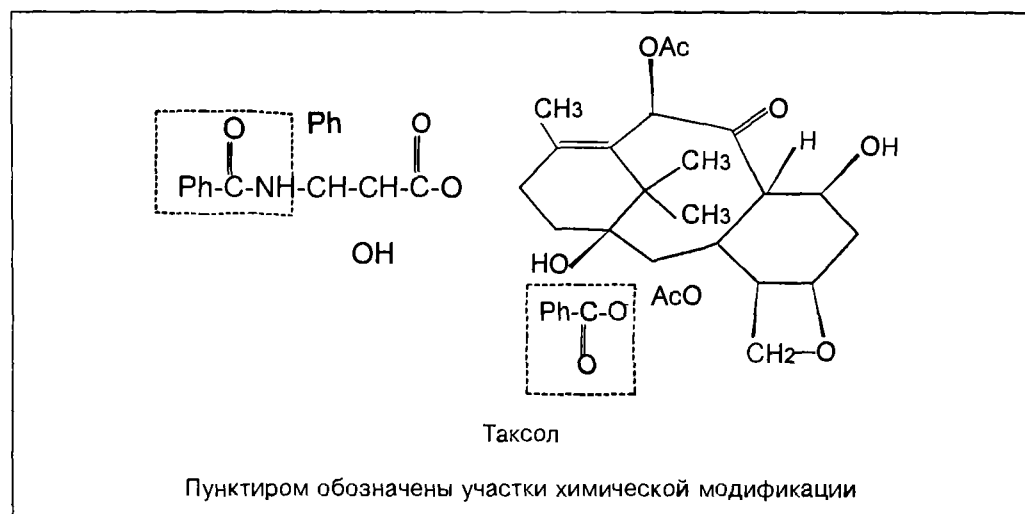


природного соединения, выделенного из природных источников, дабы сохранить последние как природный вид.

Синтез природных соединений — задача далеко не простая. Чтобы в этом убедиться — химику-синтетику достаточно взглянуть на формулу таксола (схема 1.3.3). Кроме того, что способ его получения — это многостадийные синтезы (10-30 стадий с выходом

конечного продукта около 1%), они еще связаны с формированием в молекуле нескольких асимметрических центров заданной конфигурации. В молекуле таксола таких центров десять, а это 2^{10} конфигурационных изомеров. Таким образом, встает проблема эффективного асимметрического синтеза — одна из ключевых проблем в органической химии, а в химии природных соединений тем более.

Схема 1.3.3



В тех случаях, когда биологическая активность какого-либо природного источника обусловлена действием естественного комплекса его веществ (например, водный экстракт растения, спиртовая вытяжка моллюска и др.), исследование ведется по пути выращивания культуры ткани этого организма в лабораторных условиях. Метод не приобрел еще широкого промышленного применения, но научные изыскания в этом направлении весьма интенсивны. При этом следует отметить, что очень часто химический состав искусственно выращенной культуры ткани качественно и количественно отличается от первоисточника. Этот факт может быть использован как метод синтеза с помощью ферментной системы

растения новых природных соединений.

В последнее время, с целью увеличения количества активных веществ в том или ином природном источнике, в растениях чаще всего, используется метод *серендитности*, суть которого сводится к тому, что растение, подвергнутое определенным экстремальным внешним воздействиям (засуха, обводнение, облучение и т.д.) интенсифицирует синтез соединений, защищающих его от этих внешних воздействий. Этот последний прием, кроме того, позволяет пролить свет на роль некоторых природных соединений, продуктов вторичного метаболизма главным образом, в жизнедеятельности исследуемого организма.

1.4. Углерод и жизнь

Неоспоримо, то что химия природных соединений из всех ветвей химической науки ближе всех подходит к наукам о живой системе, к жизни в ее биологическом проявлении. И, в связи с этим, естественна необходимость освещения на языке химических понятий и законов таких фундаментальных проблем естествознания, как то: почему углерод является основой молекул, обеспечивающих жизнь, или по-другому можно сказать, почему природа выбрала углерод для создания жизни? И каким образом возникли молекулы, обеспечивающие жизнь и жизненные процессы, т.е. как возникла жизнь?

Вот два вопроса, ответить на которые очень и очень непросто, а главное, нельзя экспериментально доказать предложенные ответы — в любом случае они будут носить гипотетический характер, а в лучшем случае — предложенная гипотеза может быть обоснована теоретически и иметь доказательство экспериментального характера отдельных ее положений, этапов.

Вопрос об основополагающей роли атома углерода в явлении жизни, как единственно возможного атома для

выполнения этой функции, может быть в какой-то степени раскрыт сравнительным анализом молекулярных систем, построенным в соответствии с требованиями живой природы на основе других атомов.

В качестве предварительных постулатов можно констатировать:

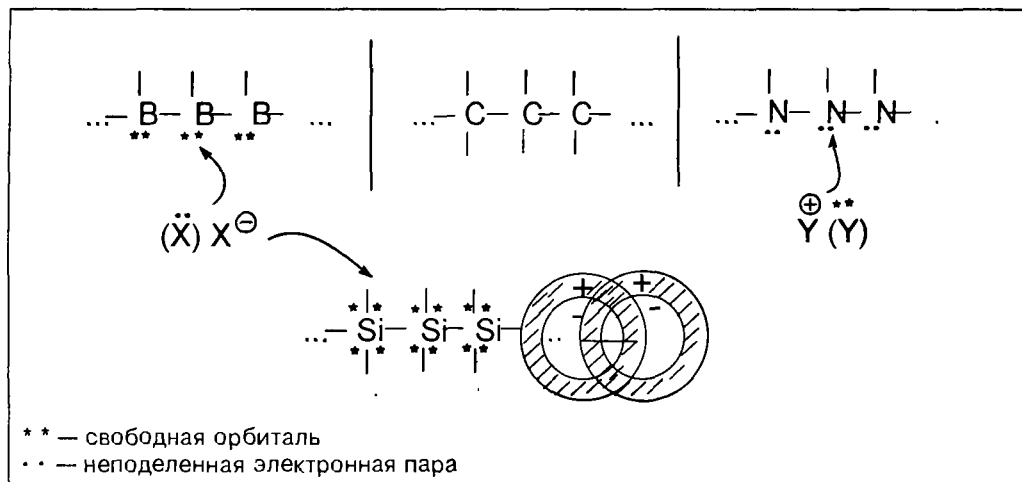
1. Жизнь существует и функционирует на молекулярном уровне.

2. Жизнь должна быть обеспечена большим, практически безграничным, количеством молекулярных свойств (химических и физических). Это положение можно реализовать огромным количеством химических соединений, а кроме того, молекулы, обеспечивающие жизнь, должны обладать достаточной лабильностью.

3. Многообразие молекулярных свойств должно быть достигнуто минимальным количеством химических соединений.

Проблема большого количества соединений, такого количества, которое не обеспечивается простыми соединениями всех химических элементов земной коры (их общая формула $AlBmCn..$ и сумма атомов, образующих молекулу,

Схема 1.4.1



обычно не превышает и дюжины) может быть решена только способом, при котором атомы одного элемента образуют прочные связи между собой в достаточной степени. Оказалось, что такой способностью обладает углерод: атомы углерода образуют цепочки практически бесконечного размера без видимой потери стабильности. Например, молекулы полиэтилена, имеющие от 10.000 до 100.000 углеродных единиц, столь же стабильны, как и низшие алканы. Подобных многоатомных цепочек не образуют никакие другие элементы. Почему углерод образует, а другие нет?

Рассмотрим электронную структуру полиатомных цепочек на основе углерода и элементов его окружающих — бора, азота и кремния (схема 1.4.1).

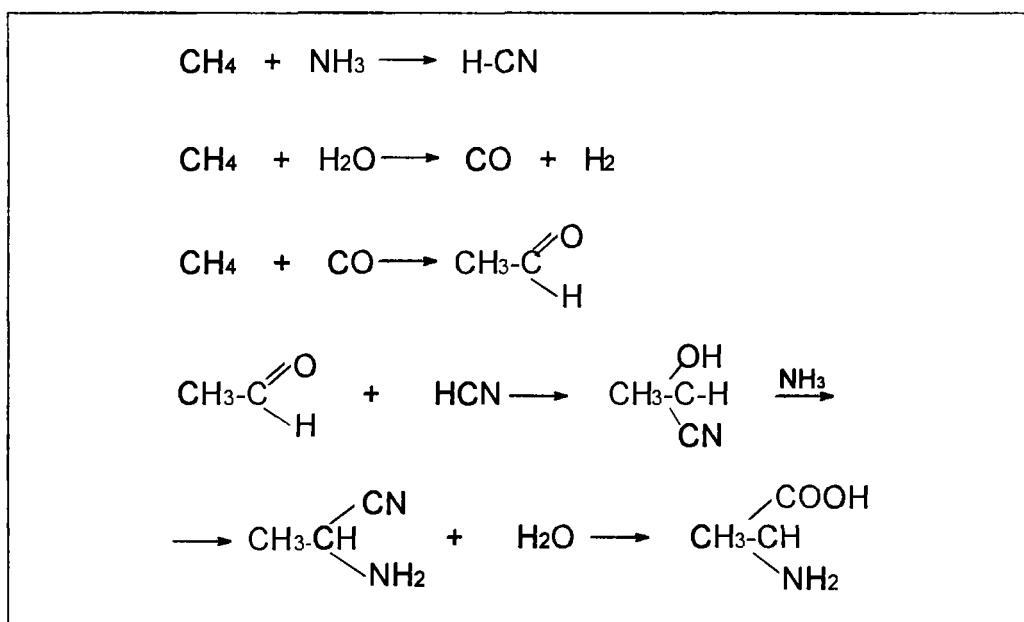
На этой простой схеме видно, что многоатомная цепочка из атомов бора должна обладать высокой степенью электронного сродства, другими словами — электрофильностью (известные бороводороды легко окисляются, гидролизуются и т.д.). В свою очередь, полиатомная цепочка из атомов азота отличается высокой степенью нуклеофильности и термической нестабильностью за счет электростатического дестабилизирующего взаимодействия неподеленных электронных пар: соединения

общей формулы $\text{M}-\text{N}_3$ или $\text{R}-\text{N}_3$ (азиды) часто разлагаются со взрывом. Полиатомная цепочка на основе атомов кремния — кремневодороды (силаны) — нестабильна как за счет его свободных орбит, так и по причине слабости химической связи кремний-кремний, которая разрыхлена согласно ее квантово-химическому описанию: атомные орбитали 3s и 3p имеют узловые поверхности, что приводит при любом способе их перекрывания к появлению, наряду со связывающими, разрыхляющих областей пространства. Кремневодороды легко окисляются, гидролизуются в любой среде (но легче в щелочной), с галогенами реагируют взрывообразно, для них максимально достигнутая цепочка Si_8H_{18} .

Как мы видим из этой же схемы, для углеродной цепочки все это не характерно — она электронейтральна, стабильна в обычных условиях, но может вступать в разнообразные реакции при создании определенных условий, что характерно для всей химии углеводов.

На вопрос о возникновении молекул жизни и, соответственно, о возникновении жизни, ответить гораздо труднее, и вообще, вряд ли возможно. Эта проблема может быть подразделена на несколько этапных проблем: во-первых,

Схема 1.4.2



образование фундаментальных молекул, таких как аминокислоты, моносахара, нуклеиновые основания; во-вторых, выделение или отбор среди этих соединений изомеров только одной конфигурации (L-аминокислот, D-сахаров); в-третьих, формирование из фундаментальных молекул биополимеров и молекулярных систем, комплексуемых в живую клетку.

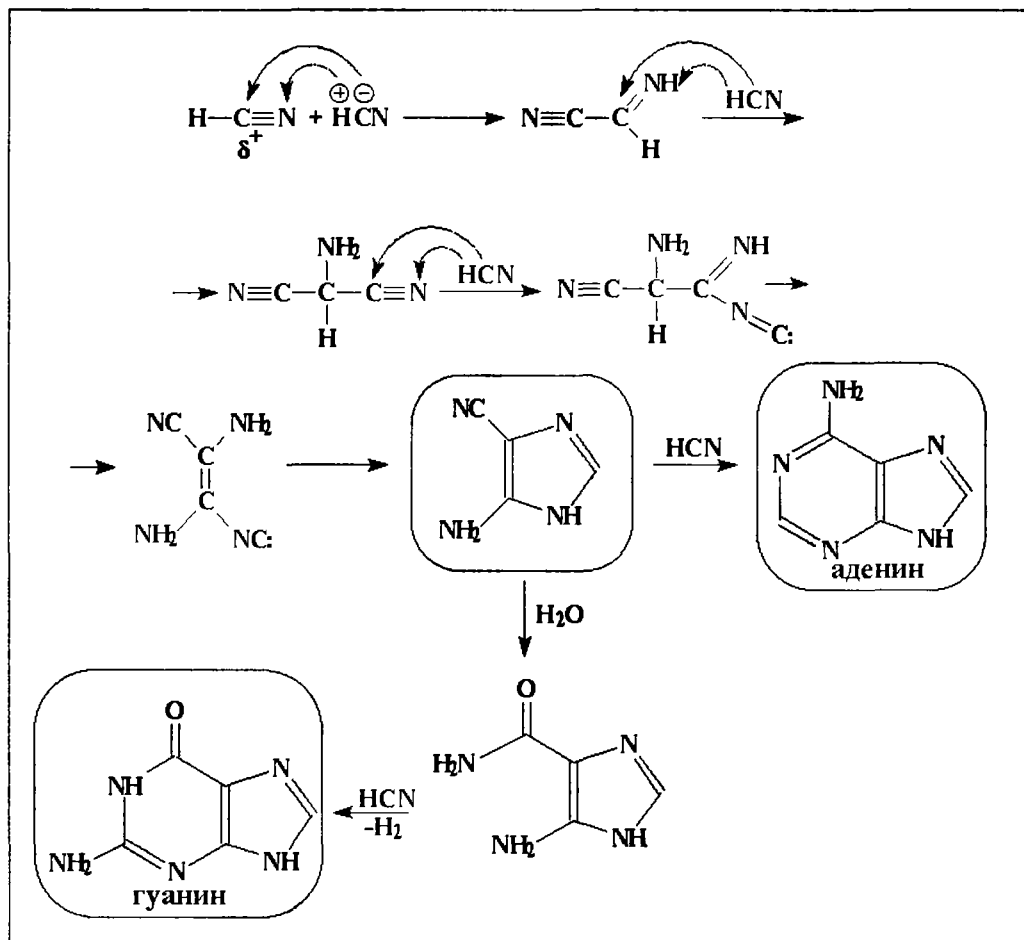
Более или менее прояснен вопрос о принципиальном образовании первичных или, можно сказать, "первых" молекул жизни. Первичная атмосфера Земли состояла из водорода, воды, азота, аммиака, оксида углерода (II) и метана, т.е. она не содержала свободного кислорода и обладала восстановительным характером. В условиях того времени (около 2 млрд. лет тому назад) — повышенные температуры, более жесткое солнечное излучение, каталитическое воздействие обнаженных минералов, атмосферные электрические разряды — реализовались процессы образования аминокислот. Есть основания предполагать, что главными факторами воздействия на первобытные молекулы, ведущие к аминокислотам,

были катализаторы, повышенные температуры и жесткое УФ-облучение, так как именно в таких условиях (в лабораторных условиях) осуществлены разнообразные реакции функционализации алканов.

Из современных экспериментальных данных по химии простейших углеводов можно вывести схемы получения аминокислот, исходя всего из трех соединений: CH_4 , NH_3 и H_2O (схема 1.4.2, условия реакций описаны в тексте).

Асимметрическое исполнение таких реакций, возможно, обязано специфике структуры кристаллов, их катализирующих. Например, диоксид кремния, SiO_2 , в виде кварца является самым распространенным минералом земной коры. Он существует в нескольких полиморфных модификациях, одна из которых, α -кварц, обладает хиральной структурой. А учитывая то, что диоксид кварца образует огромное количество других минералов и проявляет разнообразные каталитические способности, образование предпочтительно одной энантиомерной формы аминокислоты могло быть реальностью. То, что

Схема 1.4.3



образовались аминокислоты L-ряда — скорее всего, факт случайный, но не принципиальный — вполне могла быть развита линия жизни, исходя из аминокислот D-ряда. В таком варианте человек имел бы сердце, наверное, в правой стороне груди и т.д. С остальными элементами симметрии (асимметрии) всего живого, скорее всего, также произошла бы инверсия.

Аналогично аминокислотам, очень простым путем, т.е. из минимального набора простых молекул, могут быть получены и нуклеиновые снования. Так, предположительно, предбиотический синтез аденина мог быть осуществлен с использованием в качестве исходного только синильной кислоты, а подключение

на определенных этапах воды привело бы и к гуанину. Даже если выхода этих реакций невелики, их масштабность могла бы удовлетворить потребности Природы (схема 1.4.3).

Широкие возможности синильной кислоты, обеспечивающие эту синтетическую схему, обусловлены ее бифильностью: в недиссоциированной форме молекула имеет электрофильный центр (атом углерода), тогда как при диссоциации она высвобождает нуклеофильный цианид-анион, который в свою очередь также обладает двойственной реакционной способностью — он может присоединяться к электрофильному центру как атомом углерода, так и атомом азота.

Глава 2.

ПРОСТЕЙШИЕ БИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРИРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ — МОСТИК К МАССИВУ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Изучение полифункциональных природных соединений целесообразно начать с классов оксикислот, оксокислот и аминокислот, поскольку, во-первых, эти соединения достаточно широко представлены в живом мире на различных этапах его проявления — они встречаются в свободном виде (гидроксикислоты растений) и как фрагменты достаточно сложных молекул (фосфолипиды и сфингозины животных и бактерий), некоторые из них образуются в процессе метаболизма веществ первичного биосинтеза (окисление жирных

кислот) или являются ключевыми соединениями главных путей биосинтеза (пировиноградная кислота, лимонная кислота, мевалоновая кислота, шикимовая кислота). Второй аргумент в пользу выделения такой группы природных соединений в начало нашего курса — это наглядность проявления внутримолекулярного взаимного влияния функциональных групп, ведущего к появлению новых физических и химических свойств относительно исходных простых функций как важного фактора формирования молекул жизни.

2.1. Гидроксикислоты

Соединения этого класса являются достаточно простыми представителями природных соединений, они весьма часто встречаются в самых различных природных источниках. Гидроксиспирты были выделены из ланолина, пчелиного воска, коры, корней, воскообразного слоя листьев, семян, бактерий и грибов. Наиболее часто встречаются α -гидроксикислоты, а в комбинации со сфингозинами животных и фитосфингозинами растений и микроорганизмов они, очевидно, входят в состав всего живого.

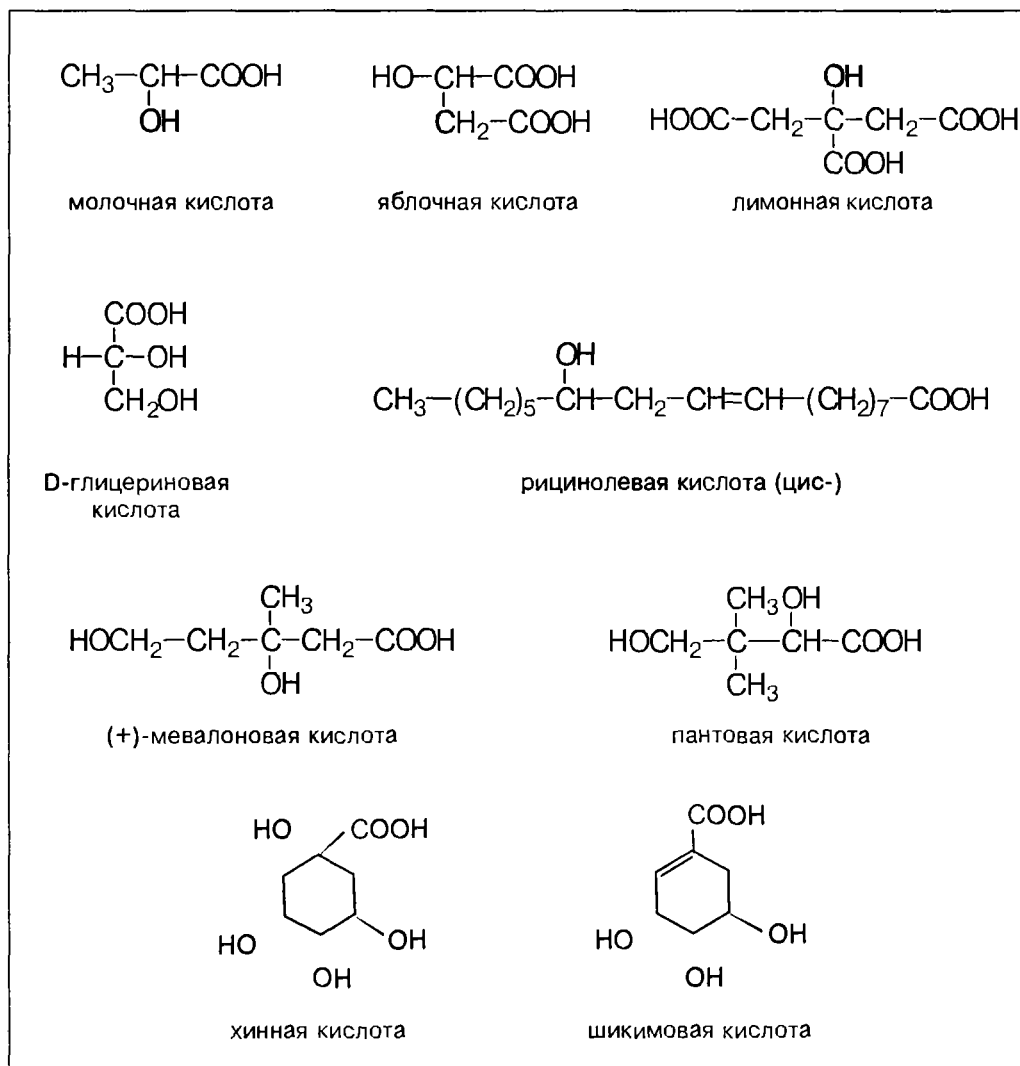
β -гидроксикислоты играют важную роль в биосинтезе и катаболизме жирных кислот. Жирные кислоты с длинной цепью с одной и более гидроксильными группами обнаружены в жирах растительного и животного происхождения. В таких молекулах гидроксильные функции находятся, главным образом, на некотором расстоянии от карбоксильной группы.

Некоторые оксикислоты являются ключевыми соединениями на главных

путях биосинтеза (глицериновая, мевалоновая, шикимовая, лимонная и др.), пантотамовая кислота входит в состав кофермента А (*схема 2.1.1*). Простейшая оксикислота гликолевая, $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, содержится в незрелом винограде, свекле, сахарном тростнике. Природная яблочная кислота, имеющая $(-)$ -L-конфигурацию, содержится в кислых плодах, таких как незрелые яблоки, крыжовник, рябина, ревень. Лимонная кислота — важный продукт обмена веществ в живых организмах (цикл трикарбоновых кислот, глиоксаль-цикл), некоторыми растениями накапливается в значительных количествах — в плодах цитрусовых — 6-8%, в листьях махорки — 8-14%, культуральными жидкостями некоторых бактерий — до 10%.

Следует отметить доступность многих гидроксикислот в лабораторных синтезах, а некоторых и в более крупных масштабах, что позволяет в ряде случаев использовать в практических целях синтетические вещества этого

Схема 2.1.1



класса вместо труднодоступных соединений, полученных из природных источников.

Классификация гидроксикислот построена по общему принципу классификации бифункциональных соединений — согласно взаимному расположению функциональных групп при углеродной цепи и количеству этих функциональных групп (схема 2.1.2). Очень многие природные гидроксикислоты имеют тривиальные названия, которые прочно укоренились в химической и биохимической практике.

В структурном плане для этих соединений характерно появление молекулярного асимметрического центра, что позволяет присутствовать им в природных источниках в трех формах: (+)-изомера, (-)-изомера и (±)-изомера (рацемата). К примеру, молочная кислота образуется при молочнокислом брожении лактозы в виде рацемической смеси, тогда как в животном организме в результате гликолиза образуется (-)-D-молочная кислота, которая накапливается в мышцах при интенсивной работе, вызывая характерную мышечную боль (схема 2.1.3).

Схема 2.1.2

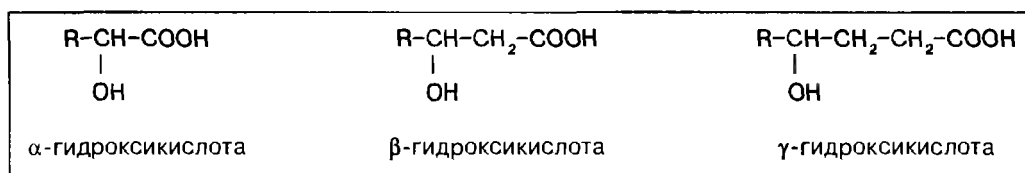


Схема 2.1.3



Молекула винной кислоты, образующаяся в процессе брожения виноградного сока, имеет два асимметрических центра, а так как каждый из них может иметь D- и L-конфигурации, то это соединение принципиально может образовать уже четыре конфигурационных изомера: (D+D'), (L+L'), (D+L') и (D'+L). Так как в молекуле винной кислоты оба асимметрических центра имеют одинаковое окружение и собственно одинаковое вращение, т.е. D=D' и L=L', то изомеры (D+L') и (D'+L) идентичны между собой и оптически неактивны. Фактически молекула этой конфигурации имеет плоскость симметрии и молекулярная асимметрия в ней исчезает. Такой изомер, представляющий собой как бы внутримолекулярный рацемат, называют мезо-формой. Этерификация одной карбоксильной группы (или спиртовой группы) мезо-формы винной кислоты приводит к нарушению симметрии молекулы (так как два асимметрических центра становятся неравноценными) и, соответственно, к возникновению оптической активности у изомеров (D+L') и (D'+L).

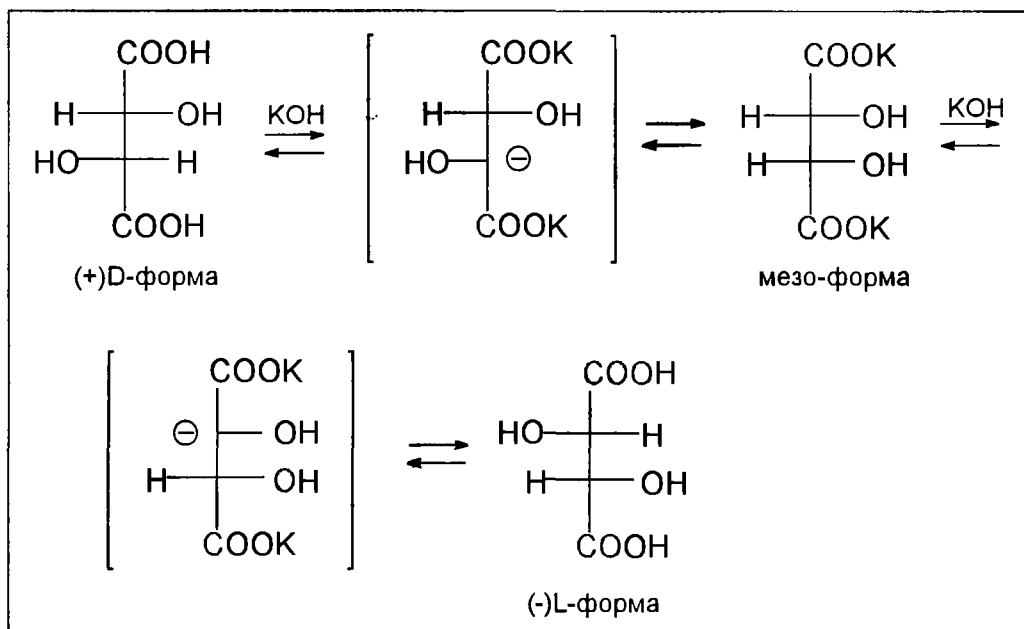
Та винная кислота, которая образуется при брожении виноградной кислоты, имеет (+)-D-конфигурацию, еще

ее называют виннокаменной кислотой. Остальные изомеры получают рацемизацией природной (+)-D-винной кислоты, которая при кипячении со щелочью образует смесь D, L-рацемата и мезо-формы. Процесс рацемизации винной кислоты обусловлен ее C-H-кислыми свойствами (наряду с OH-кислотностью, конечно) — в щелочной среде она образует карбанион, который легко инвертирует (схема 2.1.4).

Таким образом, мы получаем общую картину конфигурационной изомерии молекул с двумя асимметрическими центрами, согласно которой такие соединения могут существовать в четырех стереоизомерных формах — паратрео-изомеров и пара-эритро-изомеров. Мезо-форма, являющаяся результатом идентичности двух асимметрических центров, представляет собой частный случай эритро-формы (схема 2.1.5).

Трео-изомеры являют собой пару энантиомеров, также как и эритро-изомеры. Относительно друг друга трео- и эритро-изомеры определяются как диастереомеры. Если известно, что энантиомеры являются друг относительно друга оптическими антиподами, т.е. различаются только по своему отношению к плоскополяризованному

Схема 2.1.4



свету (вращают плоскость поляризации в противоположные стороны, но на одинаковый угол), то диастереомеры различаются между собой целым рядом физических и химических свойств, так как они имеют различное взаимное расположение функциональных групп внутри молекул, а следовательно отличаются молекулярной формой, геометрическими параметрами, взаимным влиянием несвязанных атомов.

По химическим свойствам оксикислоты являют сумму свойств спиртов и карбоновых кислот, сочетая эти свойства в одной молекуле, и в то же время они проявляют ряд новых свойств, обязанных взаимному влиянию функциональных групп друг на друга или взаимодействию этих групп между собой. К таким появляющимся новым свойствам можно отнести: образование циклических диэфиров, лактидов

Схема 2.1.5

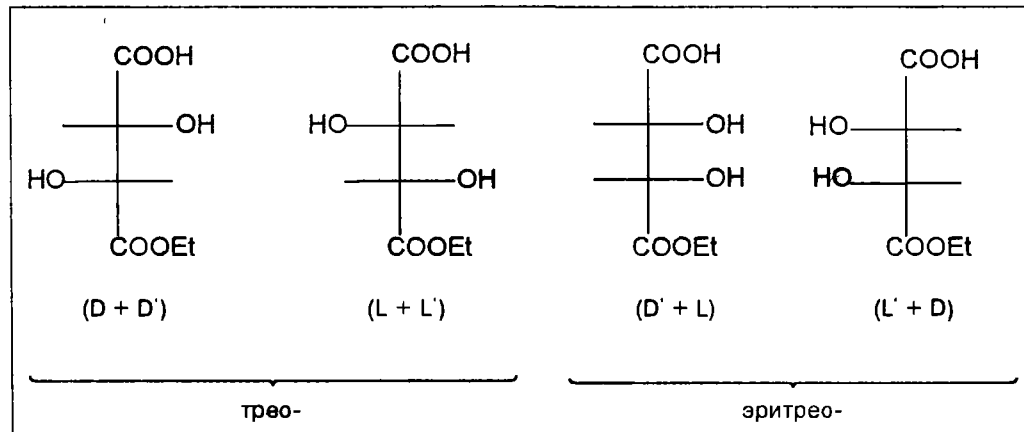
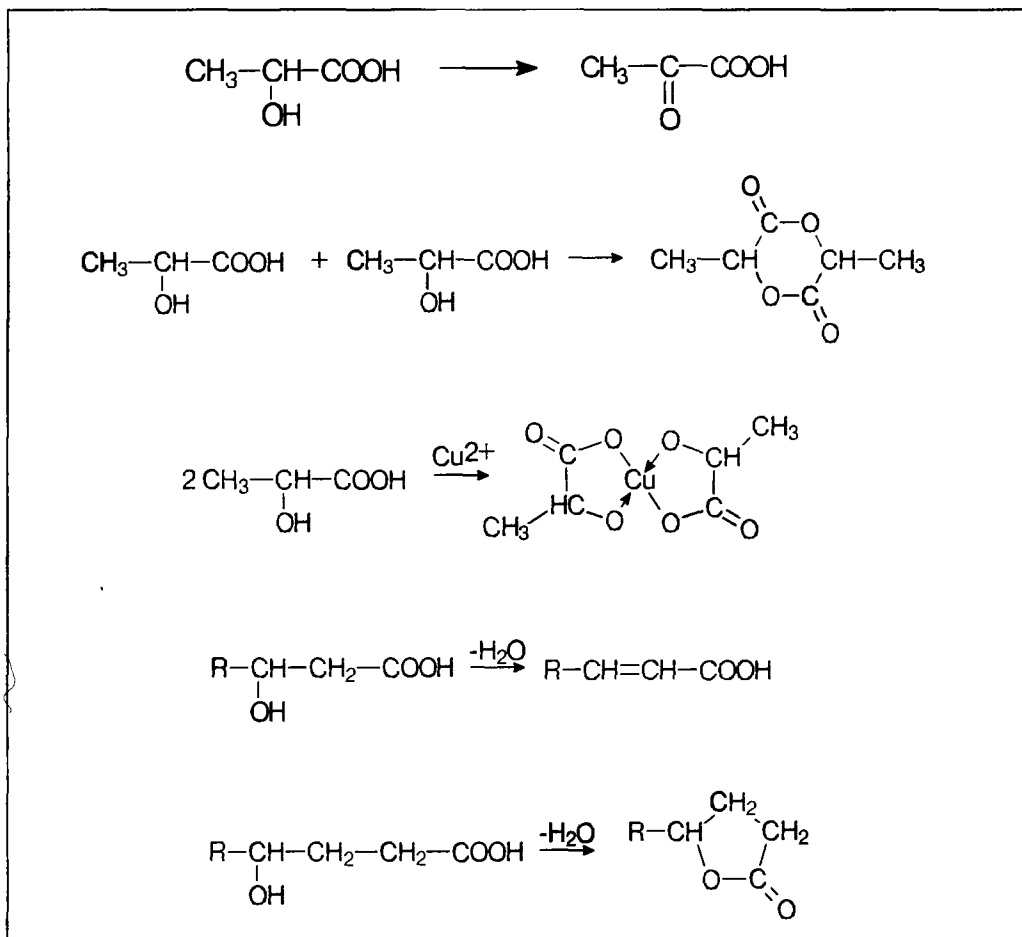


Схема 2.1.6



из α -оксикислот и легкость их окисления до кетокислот; легкость реакций β -элиминирования в случае β -оксикислот; образование внутримолекулярных сложных эфиров (лактонов) из γ -оксикислот. α -Оксикислоты образуют комплексные соединения хелатного типа (схема 2.1.6).

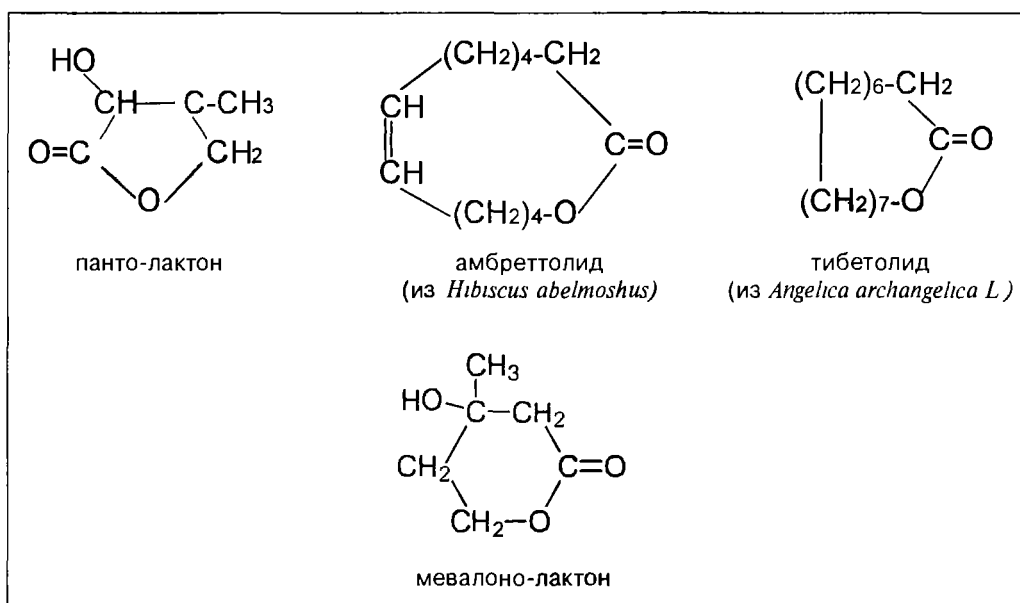
Часто лактонная форма для γ -оксикислот является даже более выгодной, чем оксикислотная, и γ -оксикислоты самопроизвольно переходят в циклическую форму. Это характерно для таких известных соединений этого класса как пантовая кислота, многие сесквитерпены. Стабильными макроциклическими лактонами представлены некоторые антибиотики (см. раздел 11.5) и

длинноцепочечные оксикислоты из группы мускусов; легко образует лактон и мевалоновая кислота (схема 2.1.7).

Особые, в какой-то мере, специфические свойства проявляют оксикислоты, являющиеся интермедиатами различных биосинтетических реакций при ферментативном катализе *in vivo*.

Глицериновая кислота в этих условиях обычно фигурирует в виде 3-фосфата, т.е. она избирательно этерифицируется фосфорсодержащими реагентами в присутствии ферментов по первой спиртовой группе. На следующем этапе 3-фосфат глицериновой кислоты элиминирует фрагмент фосфорной кислоты, образуя α -гидроксиакриловую кислоту, которая сразу же

Схема 2.1.7



изомеризуется в пировиноградную кислоту. Но этот последний процесс является обратимым, и в условиях кислотно-основного катализа доля непредельной гидроксикислоты (енольной кислоты) может быть существенной, хотя термодинамически более стабильна

в данном случае α -кетокислота. В свою очередь, енольная форма этой кислоты может быть стабилизирована, зафиксирована реакцией ее этерификации фосфорной кислотой (фосфат-несущим реагентом, точнее сказать). Таким образом, глицериновая кислота

Схема 2.1.8

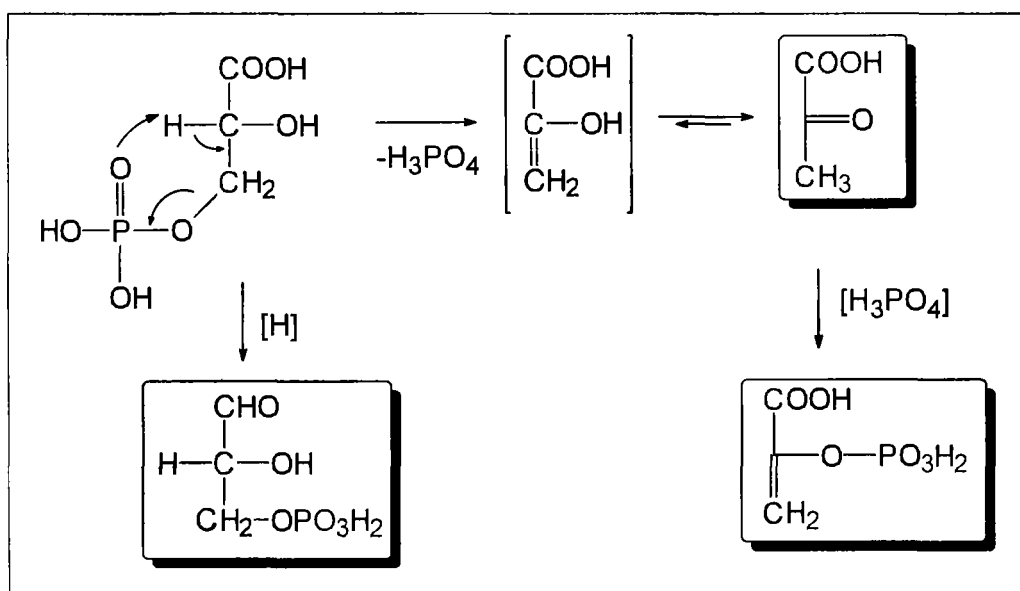


Схема 2.1.9

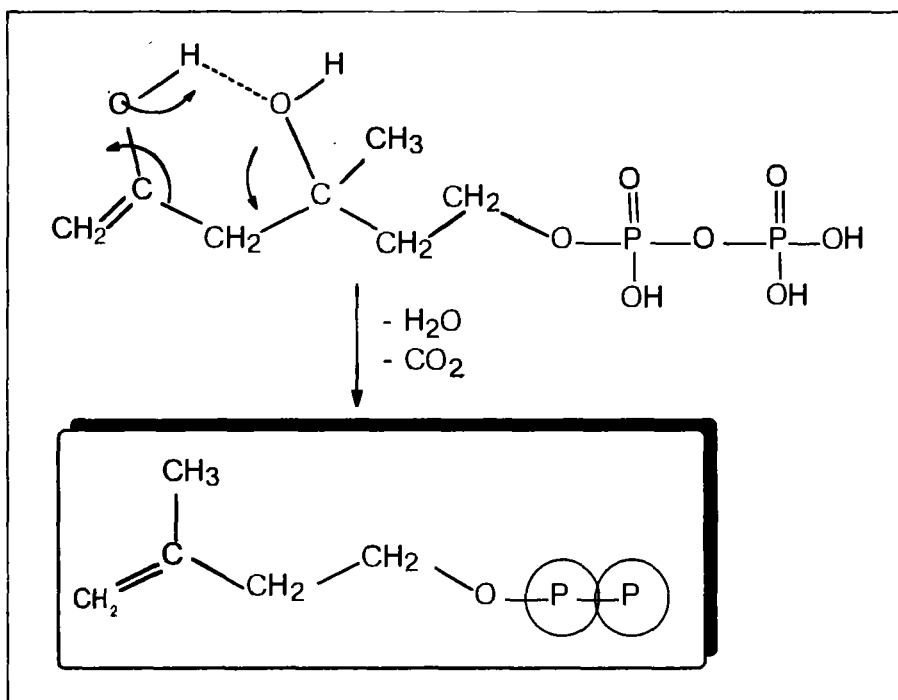
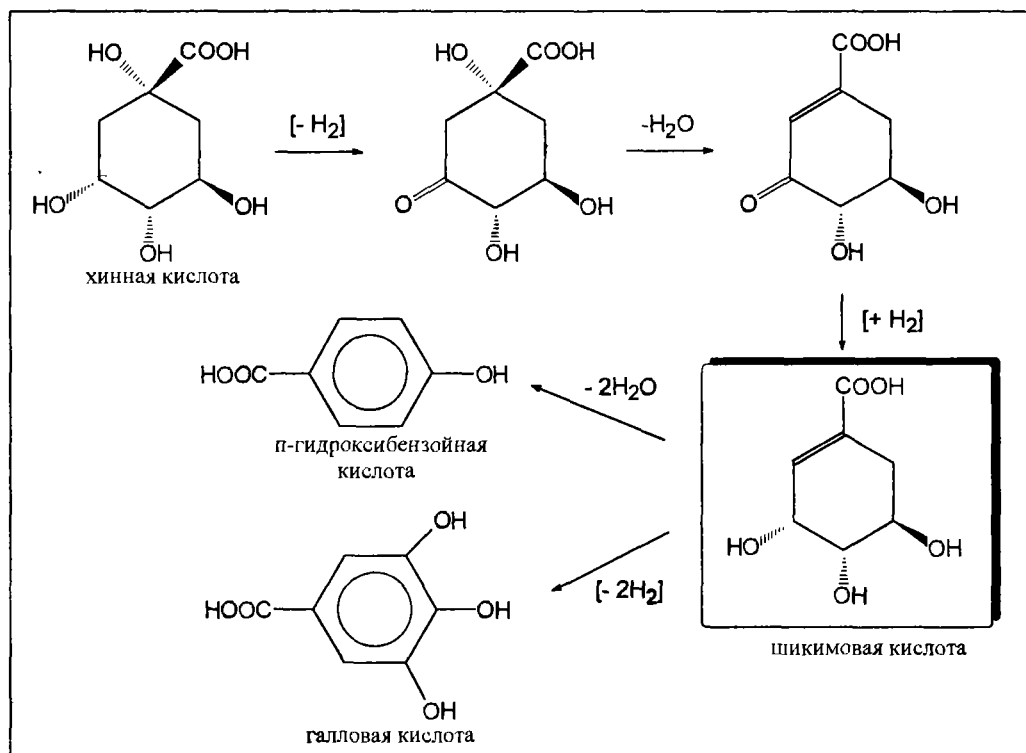


Схема 2.1.10



является источником двух новых соединений кислотного типа, а если учесть еще реакцию восстановления карбоксильной группы до альдегидной, то уже трех веществ, которые известны как важные промежуточные продукты основных химических процессов *in vivo* (схема 2.1.8). Следует заметить, что в заметных количествах они в организмах не накапливаются.

Из природных оксикислот можно выделить мевалоновую, являющуюся ключевым соединением биосинтеза изопреноидов, легко претерпевающую *in vivo* синхронное элиминирование фрагментов CO_2 и H_2O , образуя при этом пирофосфатное производное (поскольку и исходная мевалоновая кислота функционирует в виде пирофосфатного

эфира) 2-метил-бут-1-ен-4-ола, с которого и начинаются процессы формирования изопреноидных углеродных систем (схема 2.1.9).

Хинная кислота, являясь исходным соединением биосинтеза ароматических кислородсодержащих соединений (α - и γ -пиронов, фенолокислот и др.), может накапливаться в некоторых растениях в заметных количествах (в коре хинного дерева, например). Но основное предназначение этой кислоты — образование шикимовой кислоты, ключевого интермедиата вышеуказанных синтезов, с последующим переходом к бензольным производным, используя реакции дегидратации и дегидрогенизации (окисления).

2.2. Оксикислоты

Оксикислоты в природе распространены значительно меньше, чем гидроксикислоты, они редко встречаются в свободном состоянии, не накапливаются в организмах, хотя и образуются на различных стадиях биосинтеза. По поводу последнего факта нужно отметить, что в биосинтезе они играют зачастую важнейшую роль, являясь ключевыми соединениями ряда биосинтезов.

Классифицируют оксокарбоновые кислоты, как и все бифункциональные

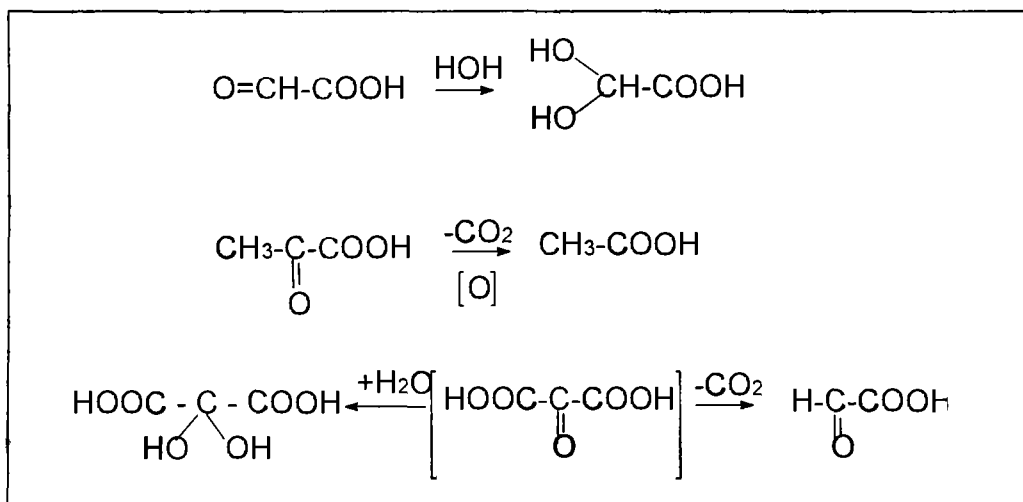
соединения, согласно взаимному расположению функциональных групп (α -, β -, γ -, ...), подразделяя их при этом на альдегидо- и кетокислоты. Многие оксикислоты носят тривиальные названия (схема 2.2.1).

В структурном плане оксикислоты несколько более примитивны, чем оксикислоты — сказывается потеря асимметрического центра при переходе от гидроксикислот к оксикислотам. Так, при окислении любой формы молочной

Схема 2.2.1

$\text{O}=\text{CH}-\text{COOH}$	$\text{CH}_3-\text{C}-\text{COOH}$ O	$\text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ O	$\text{CH}_2=\text{C}-\text{C}-\text{C}=\text{CH}-\text{COOH}$ CH ₃ O OCH ₃
глиоксалева кислота	пировиноградная кислота	ацетоуксусная кислота	пеницилловая кислота
$\text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ O	$\text{HOOC}-\text{C}-\text{COOH}$ O	$\text{HOOC}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ O	
левулиновая кислота	мезоксалева кислота	щавелево-уксусная кислота	

Схема 2.2.2



кислоты мы получим одну единственную пировиноградную кислоту. Но в тоже время, этот класс бифункциональных соединений отличается большим разнообразием химических реакций, химических особенностей, обязанных взаимному влиянию карбонильной и карбоксильной групп.

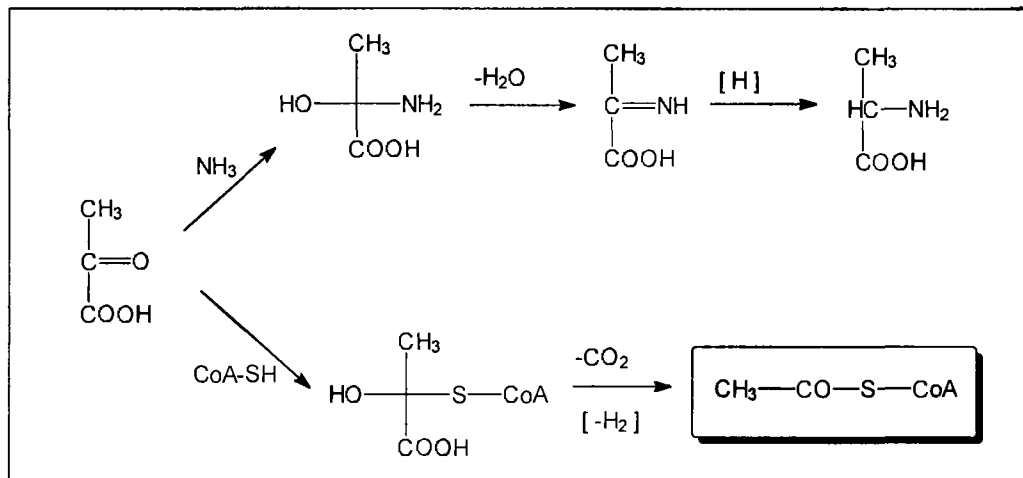
В случае α -оксокислот можно отметить легкость присоединения нуклеофильных реагентов по карбонильной группе (например, глиоксальная кислота с водой образует прочный аддукт) и легкость реакций декарбоксилирования — пировиноградная кислота в условиях окислительного ферментативно катализируемого декарбоксилирования (*in vivo*) образует уксусную кислоту. Мезоксальная кислота сочетает в себе легкость протекания обоих этих процессов — она существует только в виде гидратированного аддукта и в водном растворе легко разлагается на глиоксальную кислоту и двуокись углерода (схема 2.2.2).

Пировиноградную кислоту следует выделить из всех α -оксокислот еще и как источник весьма существенных биологически активных соединений, получаемых *in vivo* в результате реакции нуклеофильного присоединения по карбонильной группе и последующих преобразований. С таким реагентом

как аммиак, она в несколько стадий, включая еще реакции дегидратации и восстановления, образует важную α -аминокислоту аланин; а при взаимодействии с тиолом ферментной природы, коферментом-А (CoA-SH), через стадии присоединения, декарбоксилирования и восстановления, образует ацетилированный кофермент-А — важнейший интермедиат многих биосинтетических реакций (схема 2.2.3).

В случае β -кетокислот, на примере ацетоуксусного эфира, мы наблюдаем интереснейшее явление двойственной реакционной способности, называемое таутомерией. Применительно к указанному классу соединений, это явление названо кето-енольной таутомерией. Суть данного явления заключается в следующем: карбонильная и карбоксильная функции, будучи сильными электроноакцепторами ($-M$ -эффект), оголяют протоны метиленовой группы, расположенной между ними, что делает их кислыми. В силу этого водород в виде катиона может мигрировать к карбонильному кислороду несущему на себе избыточную электронную плотность; синхронно этому переходу электронная плотность карбонильной группы и σ -связей метиленового фрагмента перераспределяется так, как это указано на схеме 2.2.4, образуя систему

Схема 2.2.3



енола Процесс является обратимым, поскольку гидроксил при тригональном углероде всегда достаточно кислый и его протон может осуществлять, в свою очередь, электрофильную атаку по C=C связи (схема 2.2.3). Оба эти процесса совершаются столь медленно, что таутомеры могут быть разделены либо кристаллизацией, либо фракционной перегонкой. Но через некоторое время индивидуальные изомеры при стоянии снова превращаются в равновесную

смесь соединений кетонной и енольной структуры. Таким образом, ацетоуксусный эфир, кроме свойств кетонов и сложных эфиров, обнаруживает еще свойства непредельных соединений, спиртов и фенолов, так как гидроксил при двойной связи ведет себя так же, как и при ароматическом кольце.

Следует отметить, что кето-енольная таутомерия проявляется и в свойствах вышеописанной пировиноградной

Схема 2.2.4

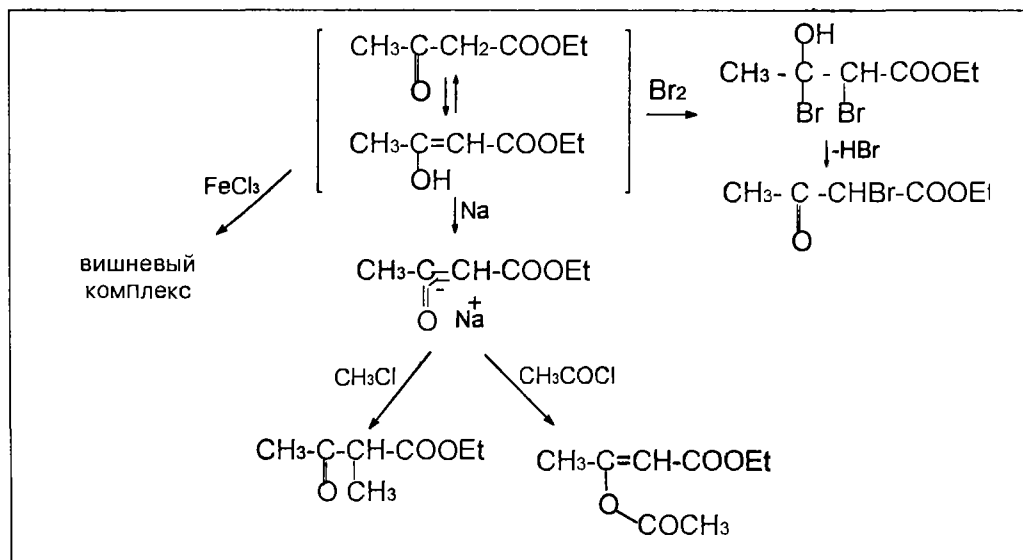
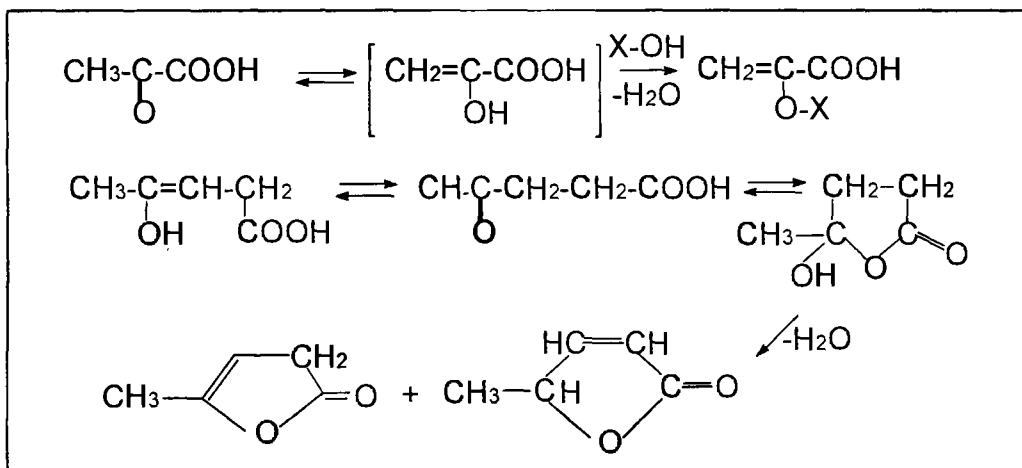


Схема 2.2.5



кислоты, и хотя доля енольной формы у нее незначительна, в реакциях она реализуется часто как основная (схема 2.2.5).

Для γ - и δ - оксокислот характерны как кето-енольная, так и кольчато-цепная таутомерия. Результатом последней,

в случае левулиновой кислоты, является гидроксилактон, наиболее устойчивая таутомерная форма этого соединения, которая достаточно легко отщепляет воду в присутствии водоотнимающих агентов, образуя непредельные γ -лактоны (схема 2.2.5).

2.3. Аминоспирты

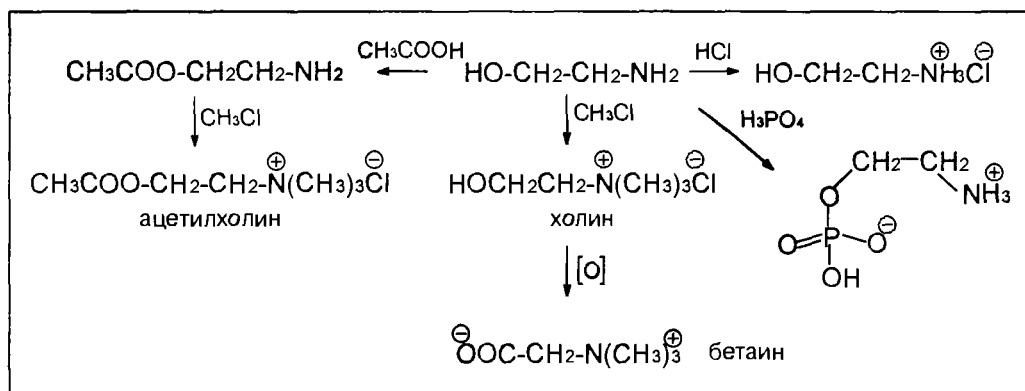
Алифатические соединения, содержащие amino- и гидроксигруппы, называемые аминоспиртами, классифицируют согласно взаимному расположению этих функциональных групп. 1,1-Аминоспирты (α -аминоспирты) — соединения достаточно нестабильные, не встречающиеся в природе, имеют значение как промежуточные в различных органических реакциях. Для химии природных соединений определенное значение имеют 1,2-аминоспирты (β -аминоспирты), среди которых наибольшее значение имеет β -этаноламин, встречающийся достаточно часто в виде производных в связанном виде.

β -Этаноламин сочетает в себе свойства первичных спиртов и первичных аминов, обе эти группы в какой-то мере близки по своим свойствам: обе они выполняют электронодонорные функции, могут образовывать водородные связи, проявлять кислотные свойства,

являются эффективными нуклеофилами. Присутствие и взаимное влияние этих двух функций внутри одной молекулы приводит к затруднению реакций, характерных для класса спиртов и класса аминов — β -этаноламины труднее дегидратируются, этерифицируются или N-алкилируются. Те же реакции, которые реализуются, носят часто конкурентный характер. Так, при взаимодействии β -этаноламинов с минеральными кислотами (хлористым водородом, например) может реализоваться как солеобразование по аминогруппе, так и нуклеофильное замещение спиртового гидроксила. При их реакции с карбоновыми кислотами возможно ацилирование обеих функциональных групп, то же самое возможно и при реакциях алкилирования (схема 2.3.1).

Из приведенных на схеме 2.3.1 производных β -этанолamina следует отметить в первую очередь ацетилхолин,

Схема 2.3.1



выполняющий в организмах теплокровных важнейшую функцию нейромедиатора. Холин также далеко неэкзотичен в живой природе: он широко распространен в животных и растительных тканях, а также в микроорганизмах; особо высоко содержание его в нервной ткани мозга, печени, почек и мышцы сердца. Важное значение имеет также О-фосфат этаноламина, сочетающий в себе основную ($-\text{NH}_2$) и кислотную (H_2PO_3^-) функции и существующий в виде цвиттериона.

Этот цвиттерионный фрагмент — фрагмент, обладающий высокой гидрофильностью — характерен для фосфолипидов и соответственно липидных мембран. В некоторых биосинтетических реакциях, в частности, при биосинтезе некоторых аминокислот, в качестве

донора метильных групп принимает участие бетаин.

Другой важной группой природных аминоспиртов являются сфингозины — составная часть сфинголипидов, выделенных впервые из тканей мозга, но впоследствии обнаруженных во многих животных и растительных источниках (схема 2.3.2).

Производными β -аминоспиртов являются алкалоиды семейства эфедровых — эфедрин, норэфедрин, N-метилэфедрин (схема 2.3.3). Среди них наиболее известен эфедрин, используемый в медицинской практике в качестве сосудосуживающего и бронхорасширяющего средства, его применяют при лечении аллергических заболеваний, а также как стимулятор центральной нервной системы и при отравлении некоторыми

Схема 2.3.2

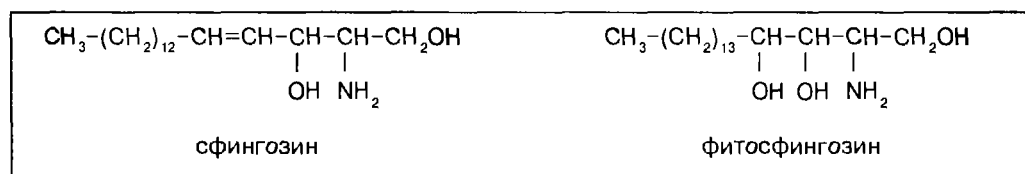
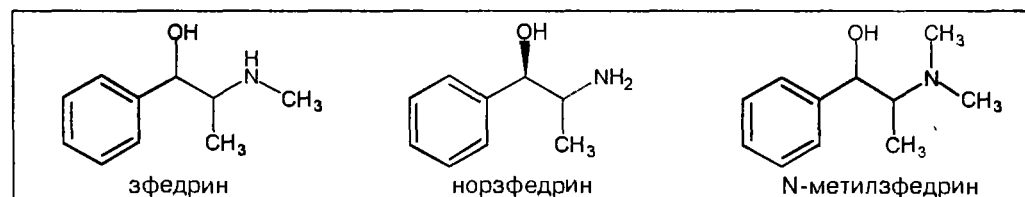
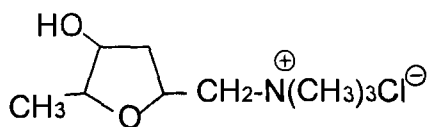


Схема 2.3.3





мускарин

наркотиками, так как он является их антагонистом.

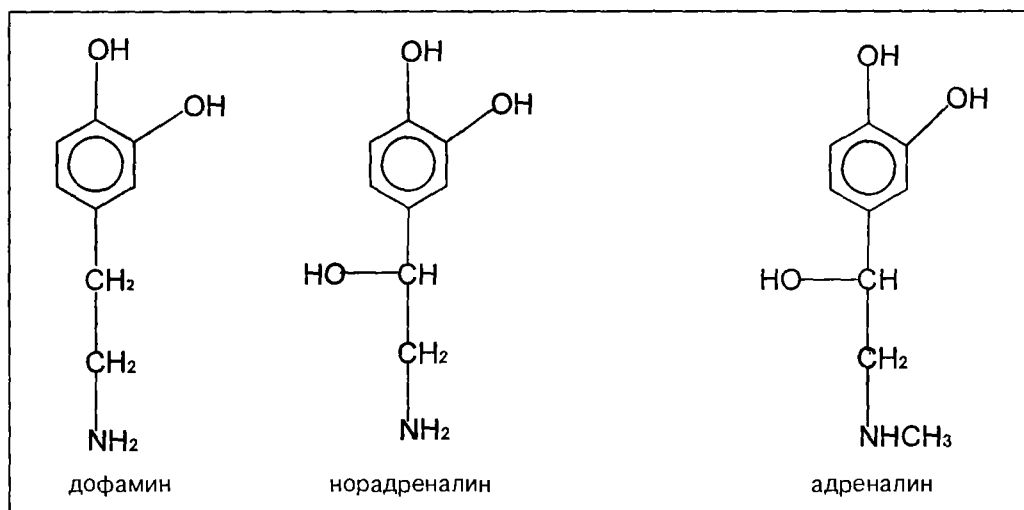
Из аминокспиртов растительного происхождения следует отметить мускарин, содержащийся в мухоморе красном (*Amanita muscaria*), являющийся имитатором ацетилхолина. В малых дозах он понижает у человека артериальное давление, амплитуду и частоту сердечных сокращений; в больших дозах вызывает спазмы мышц, судороги, коматозное состояние (LD_{50} 0,2 мг/кг для мышей и 0,7 мг/кг для человека при пероральном введении).

Аминокспирты животного происхождения представлены катехоламинами, осуществляющими регуляцию функций эндокринных желез (надпочечники, щитовидная железа) и передачу нервных импульсов. В первом случае они рассматриваются как гормоны, во втором случае — как нейромедиаторы. Соединения этой группы, кроме спиртового гидроксила, имеют еще и фенольные функции. Биогенные катехоламины представлены тремя

соединениями: дофамин, норадреналин, адреналин (схема 2.3.4).

Роль этих веществ в жизнедеятельности животных важна и разнообразна. Дофамин стимулирует секрецию соматотропина (гормон роста) и подавляет секрецию пролактина (гормон роста молочных желез), он также регулирует уровень глюкозы в крови, диурез, кровоток в почках; нарушение синтеза дофамина в мозгу — причина возникновения болезни Паркинсона. Норадреналин участвует в передаче нервных импульсов, воздействует на мышцы кровеносных сосудов, сужая их и повышая тем самым артериальное давление. Адреналин также способствует сужению мелких кровеносных сосудов, вызывает усиление работы сердца, расслабляет мускулатуру бронхов и кишечника. При эмоциональных переживаниях, особенно в стрессовых ситуациях, усиленной мышечной работе, охлаждении и т.д. содержание адреналина в крови резко возрастает (оно может возрасти в 100 раз за несколько секунд), что обеспечивает адаптацию организма к новым условиям.

Схема 2.3.4



Глава 3.

УГЛЕВОДЫ

Нельзя сказать, что углеводы в меньшей степени распространены в природе, чем аминокислоты и белки, и что они играют меньшую роль в процессах жизнедеятельности самых различных организмов.

А если учесть, что глюкоза и подобные ей соединения образуются почти что из ничего, т.е. являются фактически первыми веществами живой клетки по биосинтетическому пути, то можно отдать им предпочтение в очередности написания. Если аминокислоты, и особенно их полимерные производные, полипептиды и белки, в большей степени сосредоточены в животных организмах, то углеводы и их производные — это прерогатива царства растений.

По химической классификации, все углеводы являются полигидроксикарбонильными соединениями. Номенклатура их, как и в большинстве случаев природной химии, носит тривиальный

характер, систематический подход разработан и им удобно пользоваться при названии производных углеводов и обозначении характерных структурных элементов. Общее окончание для всех углеводов, исключая полимерные системы — оза.

Здесь следует отметить, что обычно углеводы подразделяют в первую очередь на моносахариды, олигосахариды и полисахариды. Но так как моносахара являются фундаментальными углеводными единицами, а олигосахара и полисахара — это не что иное, как их производные (гликозиды), то мы и будем придерживаться этой схемы: не выделять олигосахара в отдельный класс, рассматривая их как соответствующие производные моносахаров, а полисахара вынесем в отдельную главу “биополимеры”. Таким образом, рассматривая химию углеводов, мы отождествляем их с моносахарами.

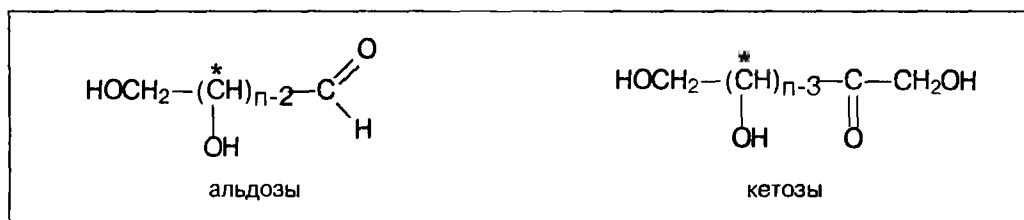
3.1. Классификация

Классификация углеводов ступенчатая. В первую очередь, отмечается количество атомов углерода углеводородной части молекулы — тетрозы, пентозы, гексозы, гептозы и т.д. Наиболее распространенными являются пентозы и гексозы. В зависимости от числа атомов углерода в моносахаридной цепочке, их подразделяют на низшие (C_{3-4} , триозы и тетрозы), обычные (C_{5-6} , пентозы и гексозы) и высшие моносахара с количеством углеродных атомов от 7 до 10. Нормальные углеводы структурно расходуют один углеродный атом на карбонильную группу, при всех остальных углеродных атомах находясь по одной гидроксильной группе. Вторая ступень классификации связана с расположением карбонильной группы

в углеводородной цепи — либо это альдегидная группа, либо кетонная — и в соответствии с этим, мы имеем либо альдозы, либо кетозы. С учетом первой ступени классификации, мы можем теперь различать альдопентозы, альдокетозы, альдогексозы, кетогексозы и т.д.

Следующий этап подразделения углеводов определяется пространственным структурным фактором, а именно, наличием асимметрических центров. Как видно на *схеме 3.1.1*, молекула альдозы содержит ($n-2$) асимметрических центра, молекула кетозы — ($n-3$) таких центра: это значит, что альдогексозы могут существовать в виде 2^4 (16) конфигурационных изомеров, кетогексозы — в виде 2^3 (8) конфигурационных изомеров. Учитывая структурное соотношение

Схема 3.1.1



между диастереомерными и энантиомерными формами, в простейшем варианте рассмотренное нами на примере винных кислот (*см. раздел 2.1*), можно уточнить: альдогектозы будут представлены 8 диастереомерами, каждый из которых может существовать в виде пары оптических антиподов. Диастереомеры различаются между собой различным взаимным расположением гидроксильных групп в пространстве, в результате чего они будут существенно различаться физическими и, в некоторой степени, химическими свойствами. В связи с этим, а также с учетом важности этих индивидуальных соединений в природной химии, каждому из диастереомеров присвоено свое

собственное тривиальное название. Оптические же антиподы обозначают индексами D- и L- в зависимости от конфигурации последнего, по нумерации углеводородной цепи, асимметрического центра. Так как при переходе от углеводной молекулы с n-асимметрическими центрами к молекуле с (n+1) центрами количество конфигурационных изомеров удваивается, то, приняв за минимальную альдозу глицериновый альдегид и минимальную кетозу — эритрозу, мы можем построить иерархическую схему стереохимического родства природных углеводов с учетом того факта, что, в основном, они относятся к D-ряду в проекциях Фишера.

Схема 3.1.2

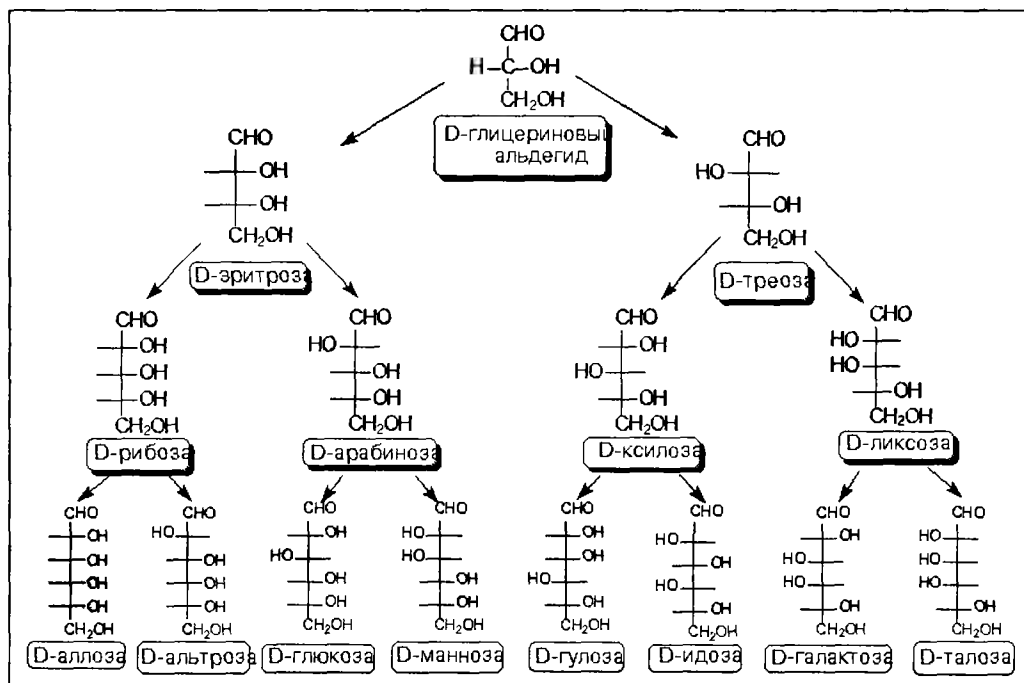
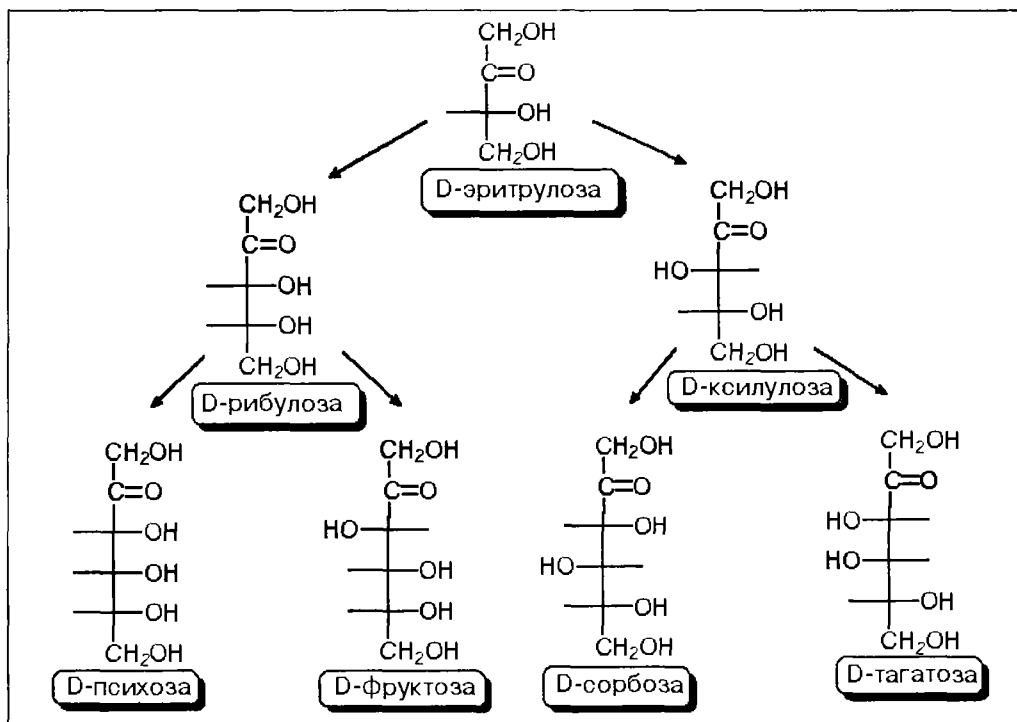


Схема 3.1.3



Доказательство строения и стереохимического родства восьми D — гексоз и четырех D-пентоз было основано на блестящих работах Эмиля Фишера, за которые он получил Нобелевскую премию по химии в 1901 году.

Относительно особенностей конфигураций D- и L-рядов моносахаров следует отметить два факта:

1. Обозначение D- и L- не находятся во взаимосвязи со знаком их оптического

вращения (D-глюкоза имеет $[\alpha]^{20} = +112,2^\circ$, D-фруктоза имеет $[\alpha]^{20} = -63,6^\circ$).

2. Живые организмы “не узнают” и “не умеют” усваивать углеводы L-ряда, тогда как синтезировать они их могут (L-арабиноза часто встречается в растениях). Свойство инертности ферментов к L-сахарам природа часто использует для построения сложных устойчивых молекулярных систем (антибиотиков, например).

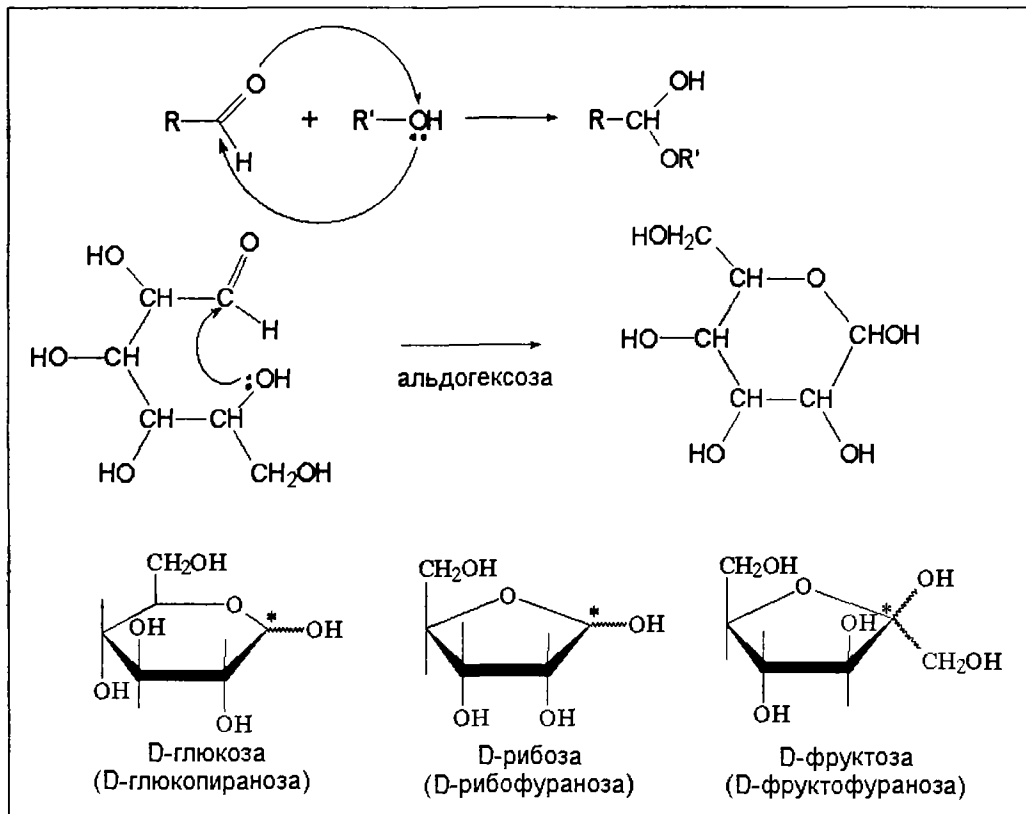
3.2. Свойства и структура моносахаридов

Специфика химических свойств углеводов заключается уже в том, что не имеет смысла рассматривать отдельно реакции, обусловленные только спиртовыми функциями или только карбонильными. Прежде всего, мы познакомимся с теми их свойствами, которые обусловлены взаимным влиянием этих функций, поскольку результатом их взаимного влияния являются существенные структурные изменения

и появление новых химических свойств молекул моносахаридов.

Поскольку карбонильные группы обладают ярко выраженной способностью к присоединению нуклеофильных реагентов (можно однозначно назвать эти реакции самым характерным их свойством), а в молекулах сахаров присутствуют эти нуклеофильные группы (спиртовые функции) в количестве, более чем достаточном, то естественно

Схема 3.2.1

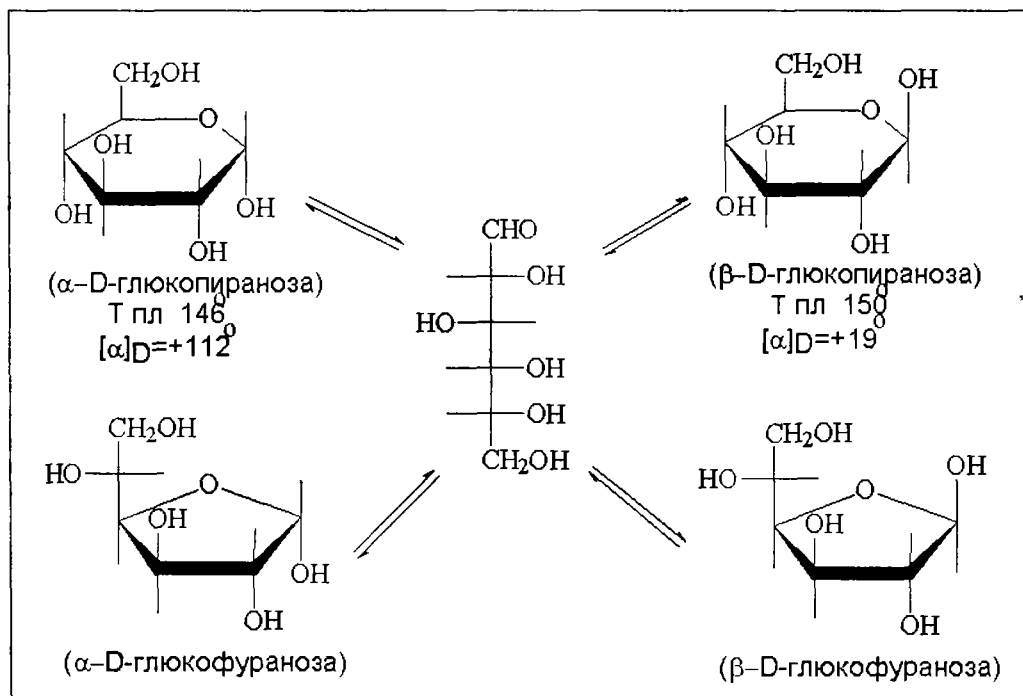


ожидать от них осуществления этой реакции внутримолекулярным вариантом. И она осуществляется. Остается только выяснить, какой именно гидроксил осуществляет этот процесс и каков результат этого процесса. Согласно пространственному строению моносакхаридной молекулы, наиболее благоприятны для нуклеофильной атаки гидроксильные группы при углеродах C⁴, C⁵ и C⁶, если мы за основу возьмем альдогексозу; C⁴ и C⁵ — если за основу возьмем альдопентозу. Второй фактор, влияющий на выбор гидроксильной группы для этой реакции — это устойчивость образующегося циклического полуацетала: образования малых циклов (четырёхчленных, например) энергетически невыгодно из-за байеровского напряжения; образование больших циклов (семичленных, например) невыгодно по причине торсионных дестабилизирующих взаимодействий.

Из классической органической химии известно, что пяти- и шестичленные циклы, как карбоциклические, так и гетероциклические, термодинамически наиболее предпочтительны.

Следствием этих основных факторов является преимущественное образование шестичленного циклического полуацетала в случае глюкозы (и других альдогексоз), пятичленного циклического полуацетала в случае рибозы (и других альдопентоз), пятичленного циклического полуацетала в случае фруктозы (и других кетогексоз). В номенклатуре соединений это отражают введением названия соответствующего кислородного гетероцикла в качестве корневого слова — пираноза и фураноза. Но надо еще раз подчеркнуть, что такое формирование циклических форм является преимущественным: образование фураноз в случае альдопентоз и пираноз в случае альдогексоз также не исключено.

Схема 3.2.2



Согласно предложению Хеурса, формулы всех циклов представляют схематически плоскими, что удобно для представления взаимного расположения гидроксильных групп, а для пятичленных циклов это близко к истине.

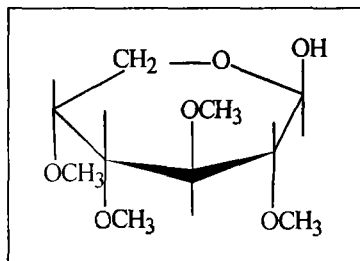
При анализе циклических структур моносахаридов первое, что мы можем отметить — это исчезновение карбонильной функции и появление новой гидроксильной функции при C^1 (называемой полуацетальной вообще или гликозидной, применительно к углеводам) и, соответственно, нового асимметрического центра при этом же углеродном атоме. Так вот, в силу планарности карбонильной группы, присоединение реагента к ней возможно с обеих сторон плоскости, результатом чего является пара циклических изомеров (диастереомеров), называемых α - и β -формами (α - и β -аномерами). А во-вторых, возникает вопрос, что же является истиной для моносахаридов в структурном плане? Многочисленными пионерскими работами в начале двадцатого столетия, основанными на

виртуозных химических превращениях, а также современными исследованиями, в большей степени использующими физические методы (ИК-, ЯМР-, масс-спектроскопия, PCA) показано, что в растворах существует динамическое равновесие между всеми тремя формами, а в кристалле — только циклические формы (α - или β -) в зависимости от природы углевода и условий кристаллизации. Динамическое равновесное состояние моносахаридов называют кольчато-цепной таутомерией. Соотношение между различными формами таутомерной смеси в растворе весьма трудно определяемо, так как оно в существенной степени зависит от природы моносахарида и от среды.

Глюкоза, конечно же, изучена лучше всех по всем аспектам. Так, для нее было установлено, что при кристаллизации из воды или из спирта образуются кристаллы чистой α -D-глюкопиранозы, а при кристаллизации из пиридина — только β -D-глюкопираноза. В водном растворе D-глюкоза существует в виде смеси α - и β -форм в соотношении

36·64, т.е. все-таки предпочтительнее является β -структура глюкозы. Ациклическая форма глюкозы в растворе присутствует в столь незначительных количествах, что не регистрируется физическими методами (т.е. менее одного процента), но она безусловно есть, ибо не был бы возможен таутомерный переход между α - и β -формами. Указанное выше равновесие устанавливается при растворении чистой α -D-глюкозы в воде через 24 часа. Кроме того, только она — ациклическая форма глюкозы — дает четкие реакции альдегидной группы. В столь же незначительных концентрациях в растворе присутствуют и фуранозные формы глюкозы.

К настоящему моменту установлено, что преобладающей формой и для альдогексоз, и для альдопентоз, является наиболее термодинамически выгодная пиранозная. Только в нескольких случаях в растворах моносахаридов фуранозная форма зафиксирована в значительных количествах (на уровне $\approx 30\%$): для рибозы, альтрозы, иодозы и талозы. Кроме того, следует отметить, что иногда (можно сказать, в исключительных случаях) альдогексоза может образовать и семичленный цикл взаимодействием гидроксила при C⁶ с альдегидной функцией. Такую форму, называемую септаноза, образует тетраметилглюкоза.



Несколько иначе обстоит дело с таким типичным моносахаридом кетозной структуры, как фруктоза. Из двух возможностей образования циклической формы (пиранозной и фуранозной), она реализует обе. В водном растворе фруктоза существует в виде смеси таутомеров, в которой содержится до 15% β -фуранозной формы, значительные количества ациклических форм, но в основном, пиранозитный таутомер. В кристаллическом состоянии известна только β -D-фруктопираноза (*схема 3.2.3*). Следует отметить, забегая несколько вперед, что ее природные производные по полуацетальному гидроксигруппе всегда имеют фуранозную структуру.

Из альдопентоз следует выделить рибозу, как наиболее распространенный моносахарид (в виде производных, конечно) с пятью атомами углерода. В водном растворе она представляет собой смесь всех четырех циклических

таутомеров, из которых предпочтительными являются пиранозные формы, но фуранозные формы также значительны. Нормальная кристаллическая форма рибозы — β -D-рибопираноза, а для производных характерна β -D-рибофуранозная структура.

Вернемся к глюкозе, отвлекшись от проекционных формул Фишера и Хеуорса, и проанализируем ее пространственную структуру, так сказать, в окончательном варианте. Поскольку все шестичленные циклы, включая гетероатомные, предпочтительно существуют в форме кресла, так же изобразим и глюкозу. В таком случае, β -глюкопираноза окажется термодинамически предпочтительной и по стереохимическому расположению всех заместителей цикла — они расположены экваториально. В связи с этим, становится понятным предпочтение, отданное Природой β -форме глюкозы при построении различных биологических структур, которые,

Схема 3.2.3

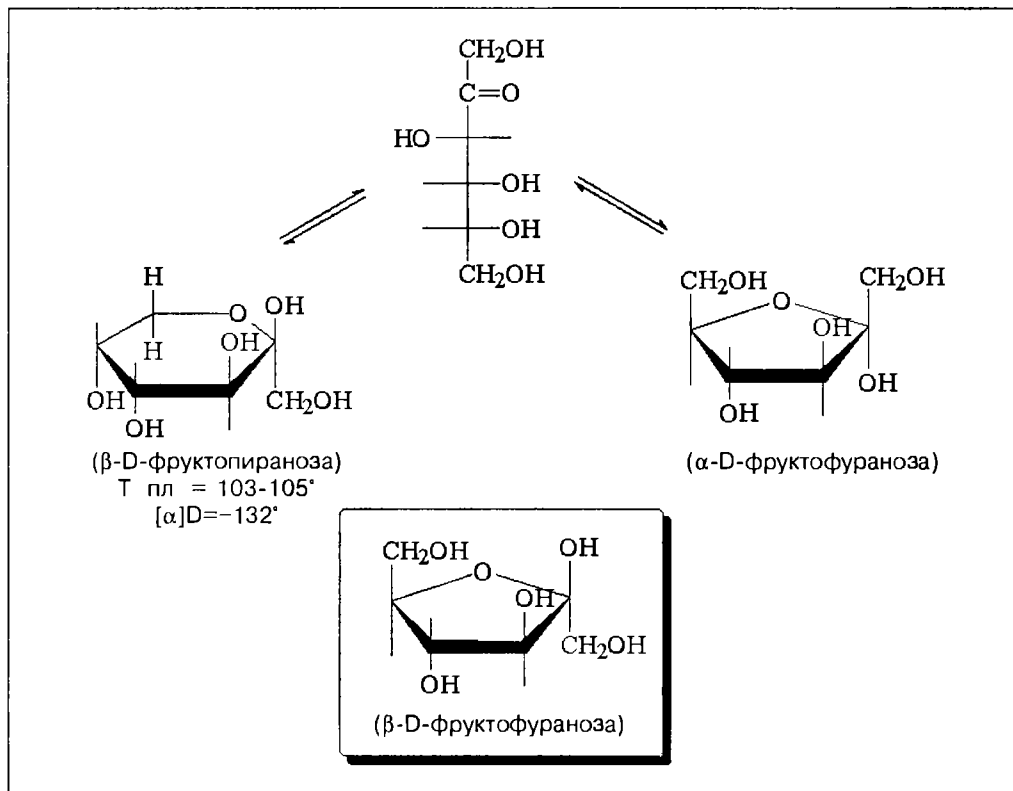


Схема 3.2.4

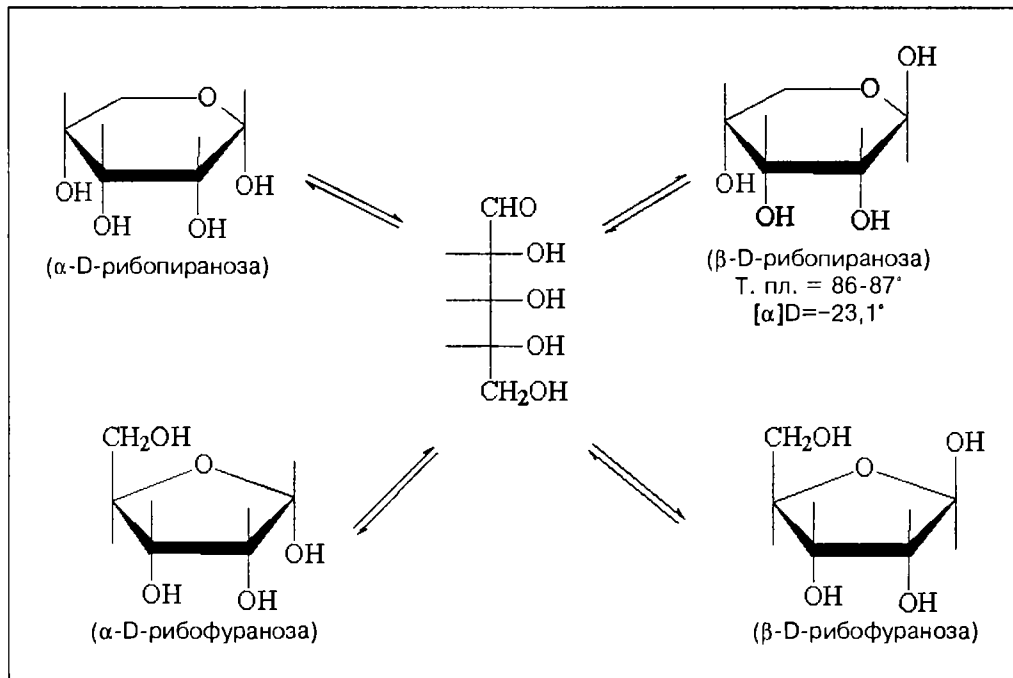
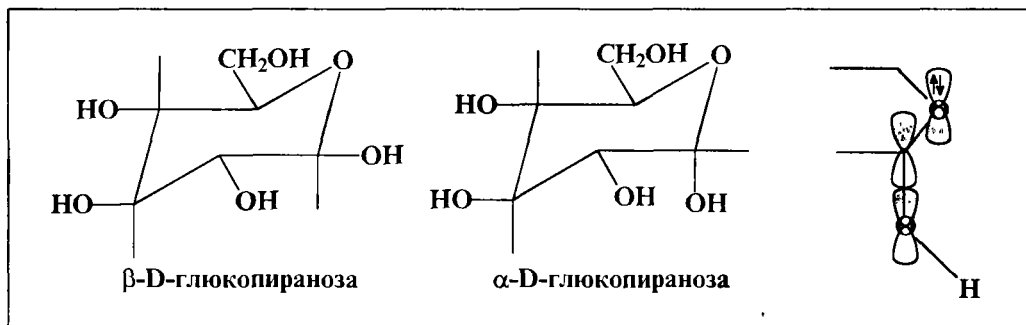


Схема 3.2.5



в первую очередь, требуют стабильности.

α -Форма глюкопиранозы отличается аксиальным положением гликозидного гидроксила. Факторов, определяющих относительную стабильность α -изомера (часто называемую аномерным эффектом), несколько, но основным, очевидно, является стабилизирующее взаимодействие неподеленной электронной пары эндоциклического кислорода и свободной орбитали связи C1-OH ($p + \sigma^* \text{C-OH}$), которое

максимально именно в этой конфигурации молекулы. Аномерный эффект, обнаруженный и изученный на молекуле глюкозы, оказался довольно общим явлением не только в химии углеводов, но и в химии циклических полуацеталей вообще, однако свое начало он берет из природной химии — из химии углеводов.

Таким образом, используя кресловидное изображение молекул альдопираноз, мы увидим, что при переходе от глюкопиранозы ко всем остальным

Схема 3.2.6

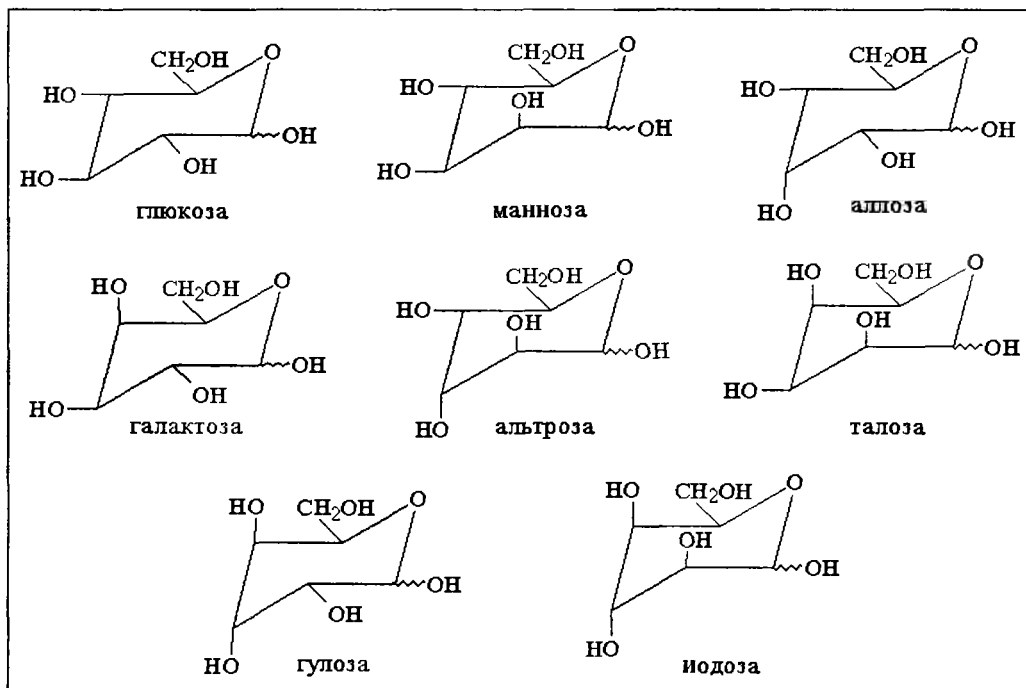
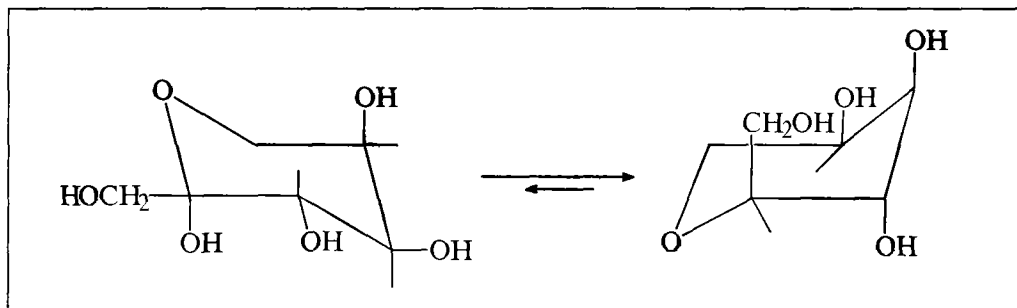


Схема 3.2.7



ряду альдогексоз, гидроксильные функции периодически меняют свое положение с экваториального на аксиальное, за исключением группировки $-\text{CH}_2\text{OH}$ — она всегда экваториальна. Только D-идоза имеет аксиальное положение $-\text{CH}_2\text{OH}$ группы в термодинамически наиболее стабильной конформации, так как остальные ее $-\text{OH}$ функции при этом расположены экваториально.

Так как фруктоза также имеет склонность к образованию пиранозной формы, то полезно рассмотреть и ее пространственную структуру. Установлено, что из двух кресловидных конформеров реализуется тот, в котором наиболее тяжелая группа ($-\text{CH}_2\text{OH}$) занимает экваториальное положение при равном соотношении экваториальных и аксиальных гидроксифункций (схема 3.2.7).

3.3. Химические свойства моносахаридов

Химические свойства моносахаридов, как и других бифункциональных соединений, могут быть разделены на три группы: это свойства спиртов, карбонильных соединений, и специфические реакции, обязанные взаимному влиянию и взаимному участию спиртовых и карбонильных функций.

Из типичных спиртовых свойств моносахаридов следует отметить, в первую очередь, реакции этерификации различного типа, ведущие к образованию сложных эфиров карбоновых кислот, сложных эфиров минеральных кислот, простых алкиловых эфиров (схема 3.3.1). Так как в молекуле любого моносахарида содержится несколько спиртовых групп, то очевидно, что в любом случае эти реакции могут иметь различную степень кратности, т.е. могут быть получены, в зависимости от активности реагента, моноэфиры, диэфиры, триэфиры и т.д. При этом не полностью этерифицированные моносахара будут представлены еще

и набором регио-изомеров. Таким образом, в одной только реакции ожидаемое многообразие получаемых эфиров более чем достаточно.

Реакции карбонильных групп моносахаридов всегда могут проявиться, так как в растворе моносахарида всегда имеется ациклический таутомер, всегда имеется хоть в каких-то количествах и тогда, независимо от количества этой формы, процесс таутомерии обеспечивает полное прохождение реакции по карбонильной группе, т.е. так, как будто все вещество в растворе имело нециклическую структуру. В первую очередь, здесь следует отметить различные реакции нуклеофильного присоединения, окислительно-восстановительные реакции, реакции азо-метиновой конденсации (схема 3.3.2).

Реакции окисления наиболее любопытны тем, что могут быть реализованы по трем направлениям (не считая многостадийное и деструктивное окисление).

Схема 3.3.1

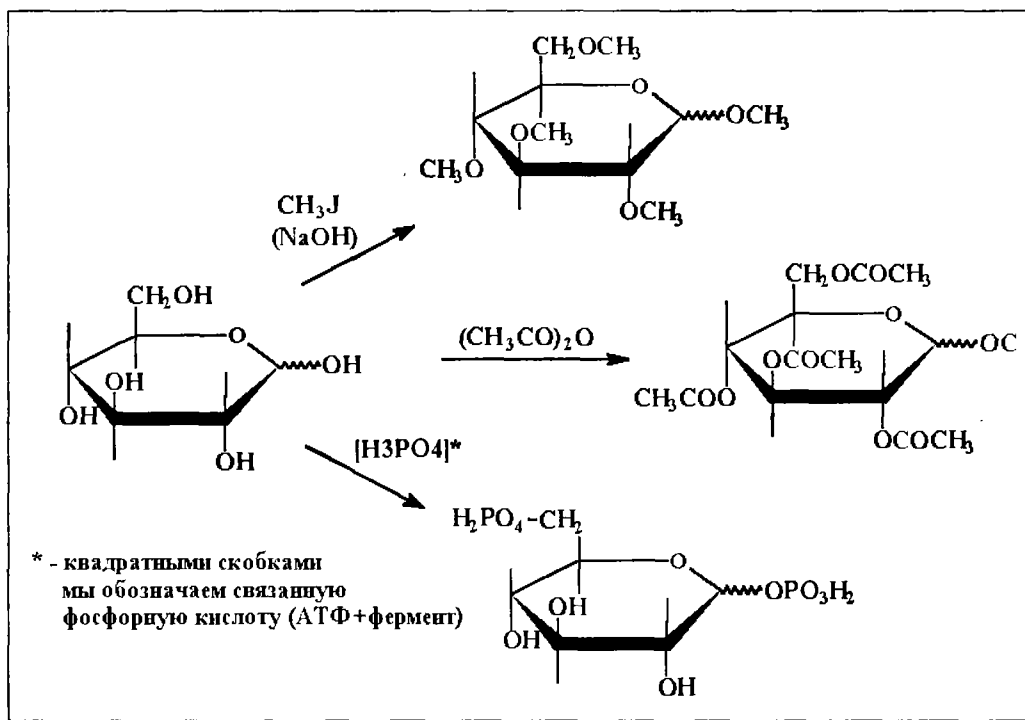


Схема 3.3.2

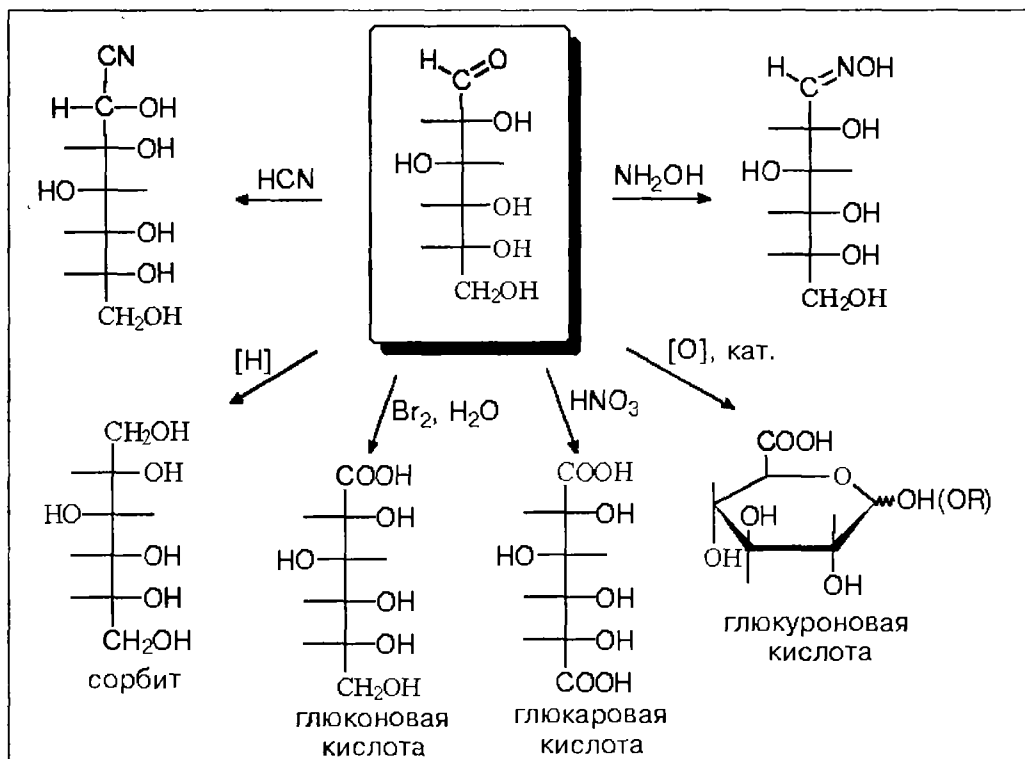
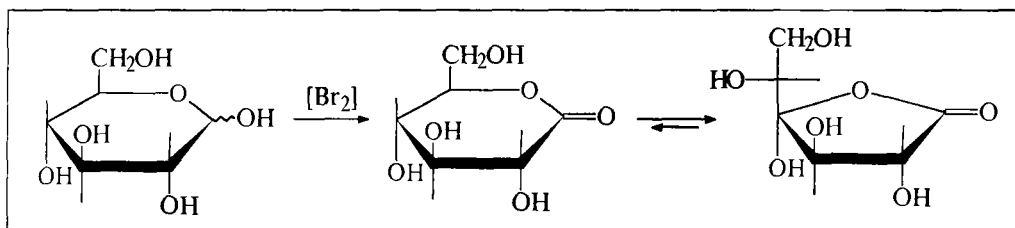


Схема 3.3.3

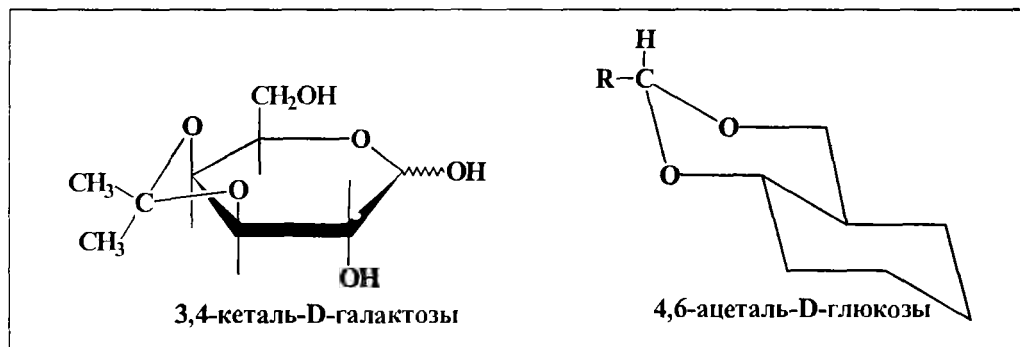


Наиболее мягкое окисление по альдегидной группе приводит к гликоновым кислотам, окисление немного более энергичное — переводит спиртовую группу в карбоксильную (гликаровые кислоты). Концевая спиртовая группа (первичная) может быть окислена до карбоксильной (не затрагивая альдегидной группы) при условии защиты последней, т.е. в условиях жесткой стабилизации циклической формы молекулы (например, этерификацией полуацетального гидроксила). При действии некоторых окислителей (Cl_2 , Br_2), циклическая форма альдогексоз окисляется непосредственно по полуацетальному гидроксильной с образованием

δ -лактонов, которые обычно перегруппировываются в более стабильные γ -лактоны (схема 3.3.3).

Специфические свойства моносахаридов. Наличие в молекуле углеводов спиртовых гидроксильных групп открывает возможность одновременного участия в реакции нескольких из них (обычно двух). Типичная реакция моносахаридов с карбонильными реагентами (ацетальдегид, бензальдегид, ацетон) приводит к образованию циклических ацеталей (кеталей), структура которых определяется взаимным пространственным расположением гидроксильных групп: обычно в таких реакциях участвует пара *цис*-расположенных гидроксильных групп (рис. 3.3.4).

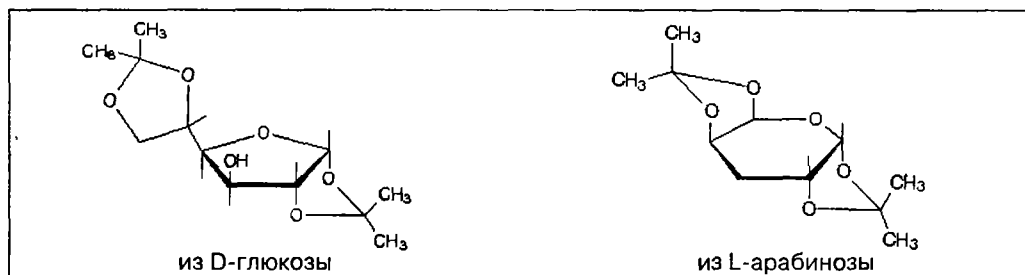
Схема 3.3.4



Так как моносахара в растворе обычно представлены смесью нескольких таутомеров, то при взаимодействии их с карбонильным соединением возможно образование циклических производных нетипичных форм, присутствующих в незначительных количествах, но, по ряду факторов, благоприятных для реакций такого типа (схема 3.3.5).

Сближение в пространстве двух гидроксильных групп моносахаридов может, в условиях, соответствующих образованию простых эфиров (нагревание в кислой среде), реализоваться в такой реакции внутримолекулярно. Продукты реакций имеют бициклическую структуру и называются ангидросахарами. Подобная реакция эффективно происходит в молекуле йодозы, так как в ее

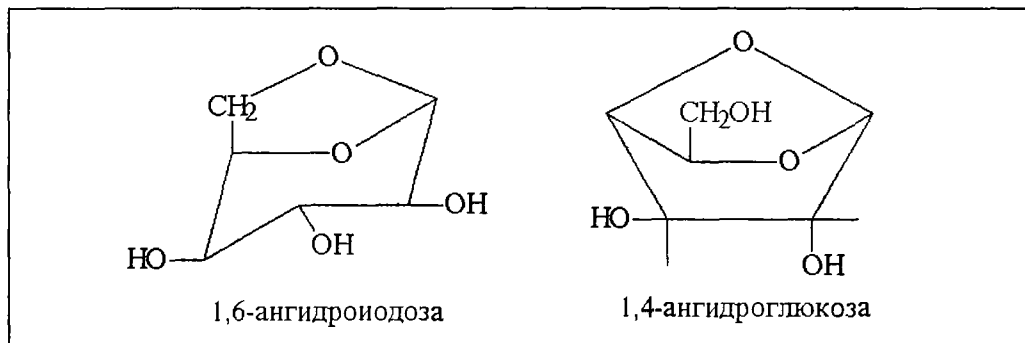
Схема 3.3.5



пиранозной форме один из конформационных переходов сближает гидроксилы при C¹ и C⁶, тогда как все остальные приобретают энергетически выгодное экваториальное положение. Ангидросахара,

полученные взаимодействием реакционных центров при C¹ и C⁴ (обычно это синтетический путь), имеют структуру, в которой зафиксирована форма лодки шестичленного цикла пиранозы (рис. 3.3.6).

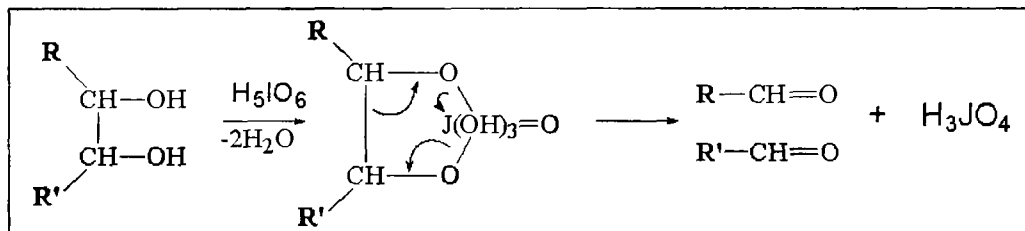
Схема 3.3.6



Специфической реакцией моносахаридов можно считать и окисление их реагентами, действующими на пару вицинальных гидроксильных групп, предпочтительно имеющих *цис*-конфигурацию. Окисление выполняется иодной кислотой или тетраацетатом свинца

и протекает через промежуточный циклический диэфир с последующим расщеплением углерод-углеродной связи циклического фрагмента. В свое время, реакция сыграла решающее значение при исследовании строения моносахаров (рис. 3.3.7).

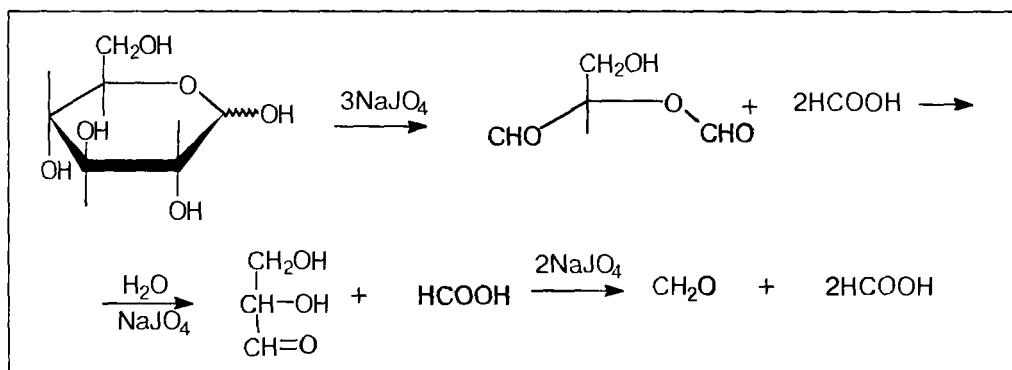
Схема 3.3.7



Но так как обычно углеводная молекула имеет более, чем два гидроксильных, то вариантов деструктивного гликольного окисления несколько,

и процесс протекает часто постадийно и достаточно глубоко: например, так, как это имеет место в случае D-глюкозы (схема 3.3.8).

Схема 3.3.8



Под действием оснований и кислот моносахара (как альдозы, так и кетозы) претерпевают изомеризацию и деградацию в зависимости от условий.

В мягких щелочных условиях обычно имеет место эпимеризация, т.е. изменение конфигурации углеродного атома в 2-положении к карбонильной группе, а также изомеризация типа альдоза $\rightleftharpoons$ кетоза. Так, при выдерживании D-глюкозы в течении нескольких дней в 0,01 M растворе гидроксида натрия образуется смесь, содержащая

28% D-фруктозы, 3% D-маннозы и исходную D-глюкозу. Оба изомеризационных процесса протекают через общий интермедиат, являющийся енольной формой D-глюкозы (а можно сказать, D-фруктозы, в силу обратимости реакции), т.е. указанная смесь веществ является следствием кето-енольной таутомерии, катализируемой основанием. Заметим, что реакция идет из ациклической формы, являющейся также компонентой таутомерного процесса.

Схема 3.3.9

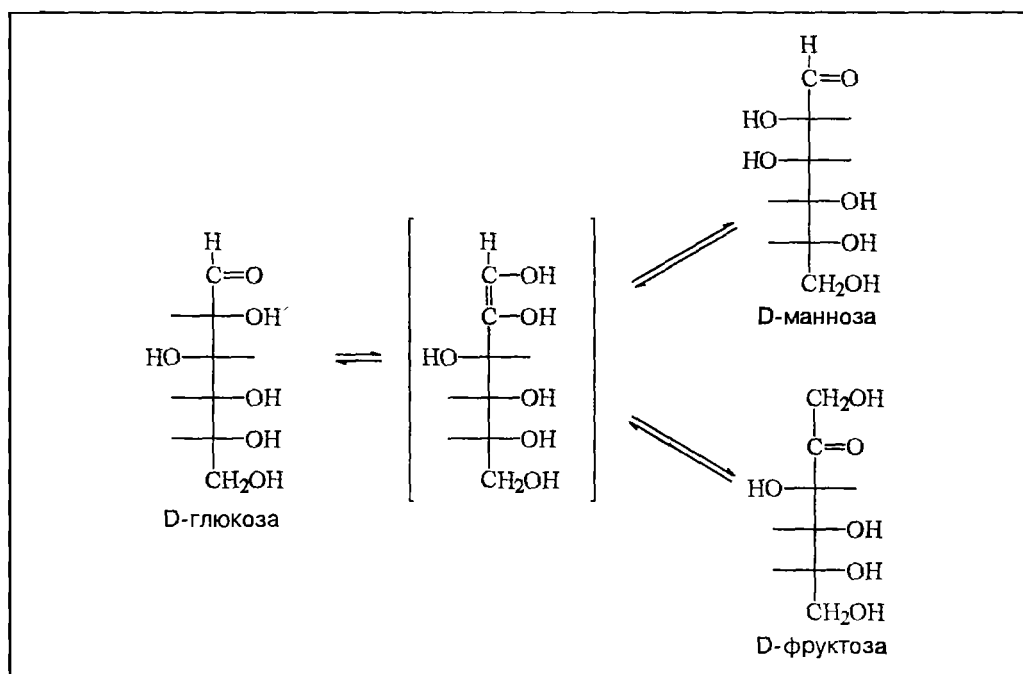
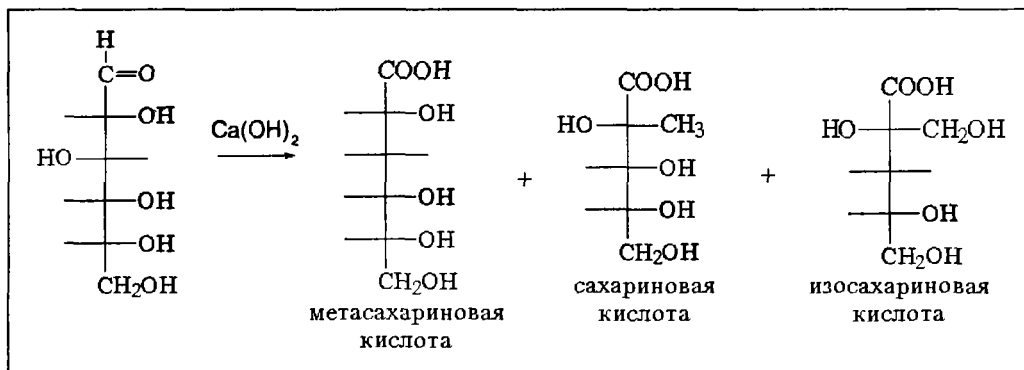


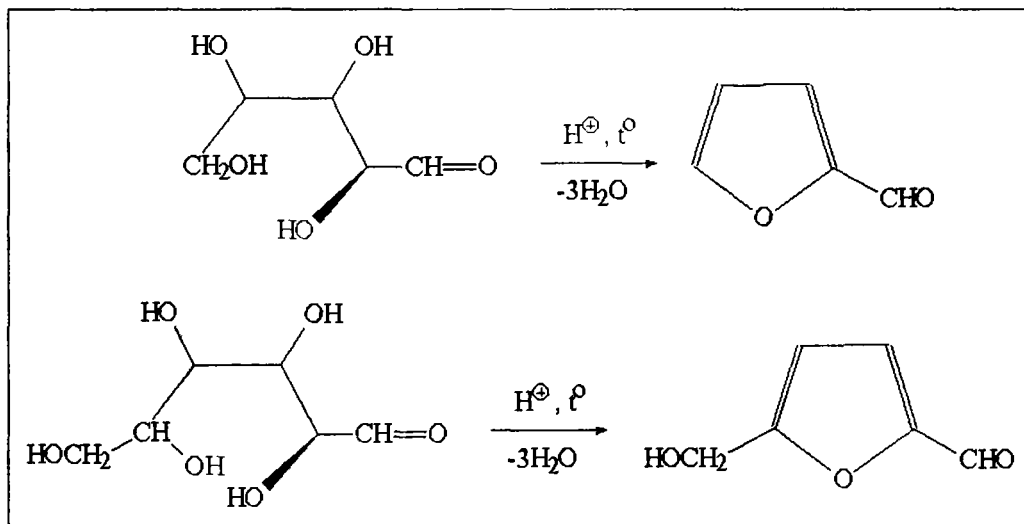
Схема 3.3.10



В более жестких щелочных условиях проходят более глубокие перегруппировки до сахариновых кислот. Та же самая D-глюкоза при обработке 0,15 М раствором гидроксида кальция превращается в смесь нескольких гидроксикислот. Эти реакции многоступенчатые и, как правило, малой степени стереоспецифичности (схема 3.3.10).

В кислой среде моносахара обычно более стабильны, но при нагревании в растворах минеральных кислот протекают процессы дегидратации, результатом которых являются производные фурана. Так, альдопентозы, отщепляя три молекулы воды, образуют фурфурол, а альдогексозы — 5-гидроксиметилфурфурол (схема 3.3.11).

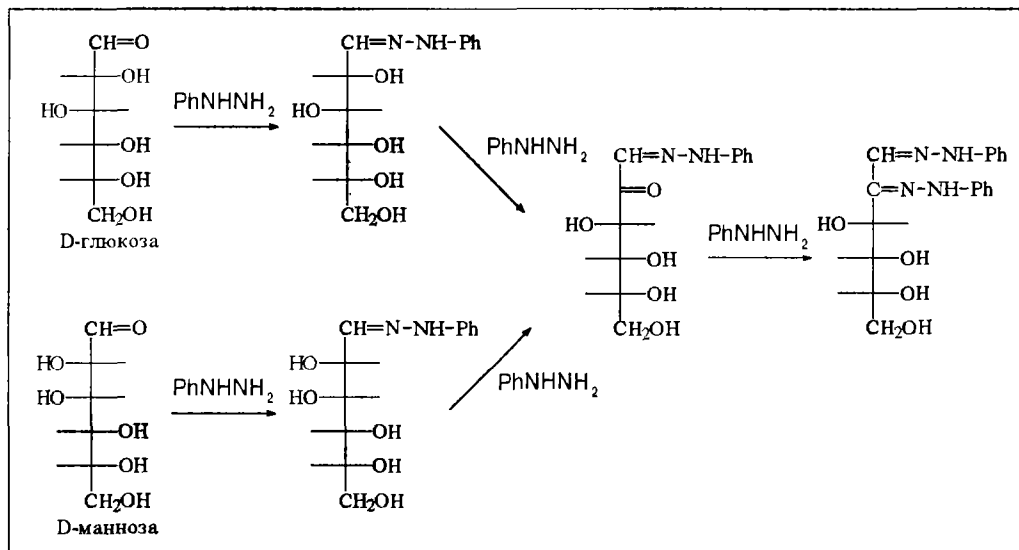
Схема 3.3.11



Характерным свойством моносахаров, обязанным совместному присутствию карбонильной и гидроксильной функций, является реакция образования озазонов, образующихся при взаимодействии как альдоз, так и кетоз с фенилгидразином. Обычная азометиновая конденсация по карбонильной группе

моносахарида с одной молекулой фенилгидразина приводит к соответствующему фенилгидразону, но характерно то, что процесс на этом не заканчивается, а наблюдается последующая реакция окисления соседней гидроксильной группы до карбонильной, на что расходуются еще одна молекула фенилгидразина,

Схема 3.3.12

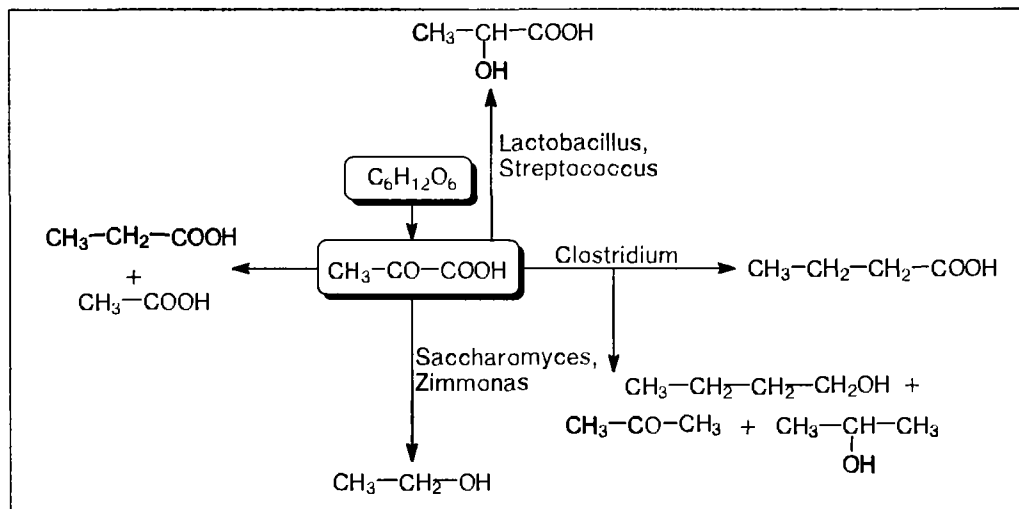


а далее новая карбонильная группа (подобно первой) конденсируется с третьей молекулой фенолгидразина. Образующиеся в результате бис-фенилгидразоны (или осазоны, как их обычно называют в химии углеводов) хорошо кристаллизуются и потому часто используются для идентификации моносахаридов. На заре углеводной химии эта реакция использовалась для установления строения отдельных моносахаридов и их взаимосвязи. К примеру,

D-глюкоза и D-манноза образуют один и тот же осазон (схема 3.3.12).

Рассматривая химические свойства углеводов, невозможно обойти их реакции брожения; фактически являясь **биохимическими реакциями**, они широко используются в химической технологии и в лабораторной практике (не говоря уже о том, что это важные внутриклеточные процессы многих организмов). Большинство углеводов (наверное, даже все) под действием ферментов,

Схема 3.3.13



внутриклеточно, образуют пировиноградную кислоту и АТФ. Далее, в зависимости от природы микроорганизма, поставляющего определенный набор ферментов, пировиноградная кислота превращается в тот конечный продукт, который соответствует каталитическим возможностям данного комплекта ферментов. По продуктам брожения различают следующие его основные виды: спиртовое, молочнокислое, пропионовокислое, маслянокислое. Иногда основной процесс брожения может осложняться некоторыми параллельными

или последовательными реакциями, обусловленными вариациями условий среды или ферментного набора: так, при маслянокислом брожении (как основном в случае некоторых видов бактерий) может реализоваться так называемое ацетон-бутиловое брожение; спиртовое брожение сопровождается уксуснокислым, виннокислым и глицериновым брожениями; при некоторых видах брожения в значительных количествах могут накапливаться лимонная, фумаровая и янтарная кислоты.

3.4. Биосинтетические реакции углеводов

Одно из важных свойств моносахаров — это способность к енолизации, обеспечивающая как процессы взаимопревращения моносахаров (см. схему 3.3.9), так и различные реакции биосинтеза.

В ряду последних, в первую очередь, следует отметить реакцию фиксации диоксида углерода дифосфатом рибулозы

как один из этапов цикла Кальвина. 1,5-дифосфат D-рибулозы (в таутомерной енольной форме) в присутствии оснований становится C-нуклеофилом, который легко присоединяет электрофильный диоксид углерода. Образующийся промежуточный разветвленный C⁶-сахарид гидролитически расщепляется на два фрагмента глицериновой

Схема 3.4.1

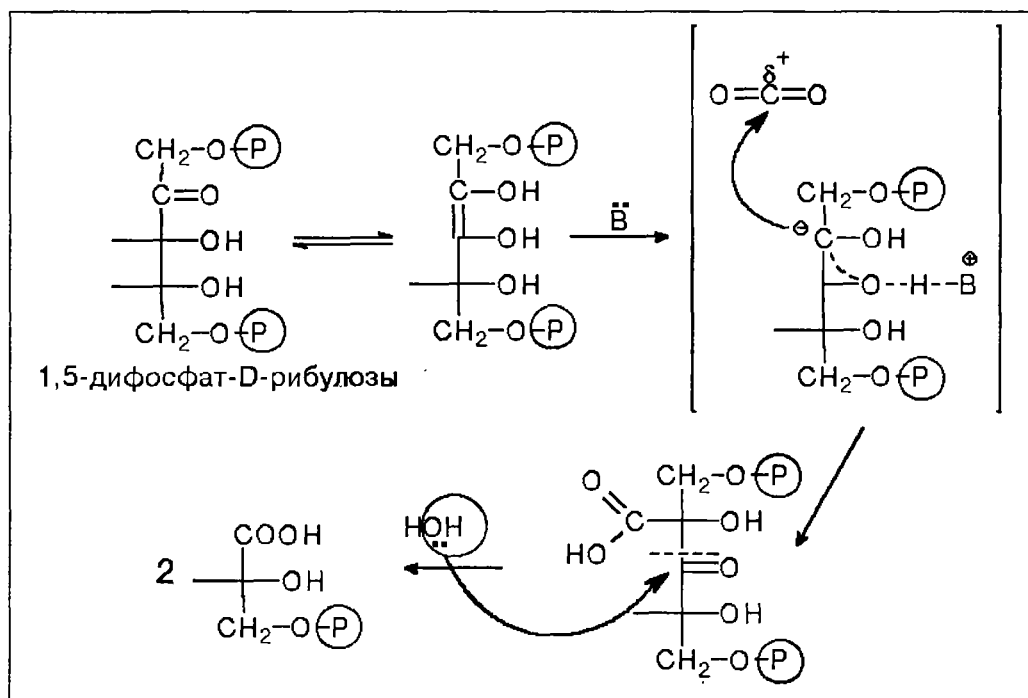
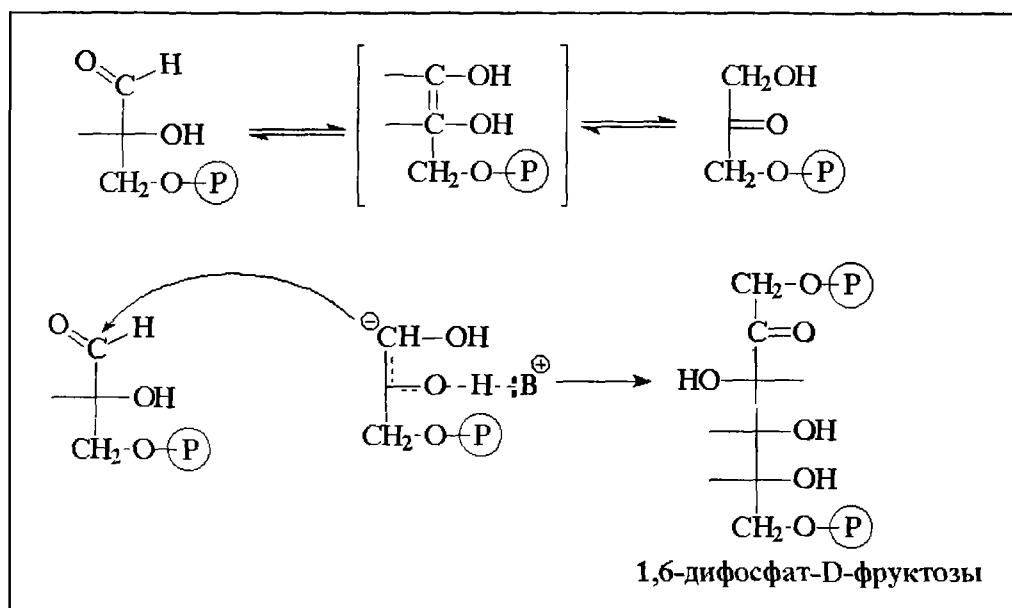


Схема 3.4.2



кислоты — таким образом, молекула углекислоты может считаться “усвоенной” (схема 3.4.1).

На следующем этапе 3-фосфат глицериновой кислоты восстанавливается реагентом *in vivo* (NADP-H) до фосфата глицеринового альдегида; последний (опять же через енольную форму) изомеризуется до соответствующего кетона — фосфата дигидроксиацетона. Показано, что из фосфатов глицеринового альдегида и дигидроксиацетона реакцией конденсации (типа альдольной) образуется молекула дифосфата фруктозы: при этом дигидроксиацетонная компонента выступает в качестве нуклеофила в форме енолят-аниона (схема 3.4.2).

Очень похожими реакциями получают другие моносахара (гексозы и пентозы), а также регенерируется рибулоза, необходимая для первичного захвата диоксида углерода. Кроме этого пути фотосинтетической фиксации диоксида углерода существуют и некоторые другие: например, образование щавелевоуксусной (кето-янтарной) кислоты присоединением фосфата енол-пировиноградной кислоты (образующегося из фосфата все той

глицериновой кислоты — см. раздел 2.1), имеющего нуклеофильный центр, по атому углерода углекислоты, об электрофильном характере которого уже говорилось выше. В свою очередь, щавелевоуксусная кислота легко восстанавливается до яблочной кислоты, а последняя служит источником и пировиноградной кислоты, и фосфата ее енольной формы (схема 3.4.3).

К этой схеме следует заметить, что высвобождающийся в ходе каталитического разложения диоксида углерода не выделяется “наружу”, а тут же используется для последующих фотосинтетических превращений, например, для образования фруктозы (схемы 3.4.1-3.4.2), а пируваты (фосфаты пировиноградной кислоты и ее енола) снова возвращаются на начальную стадию биосинтеза.

Одним из интереснейших и важнейших химических преобразований альдогексоз является реакция образования аскорбиновой кислоты (витамина С). Процесс реализуется *in vivo* из D-глюкозы и D-галактозы (возможно, и из D-маннозы), а в промышленности ее получают из D-глюкозы. Важно отметить, что природная аскорбиновая кислота

Схема 3.4.3

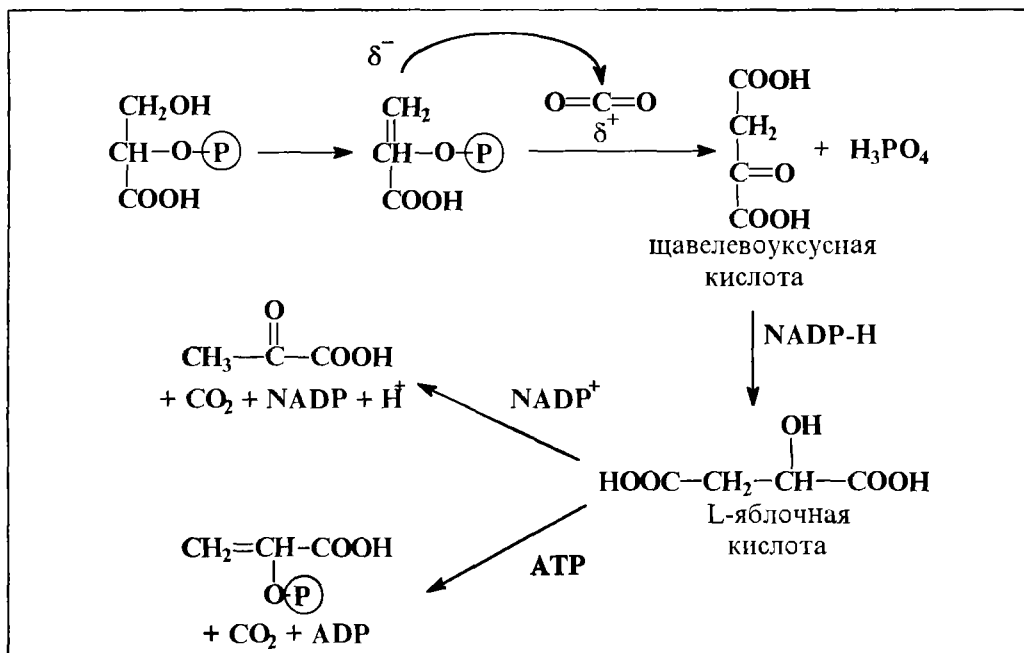
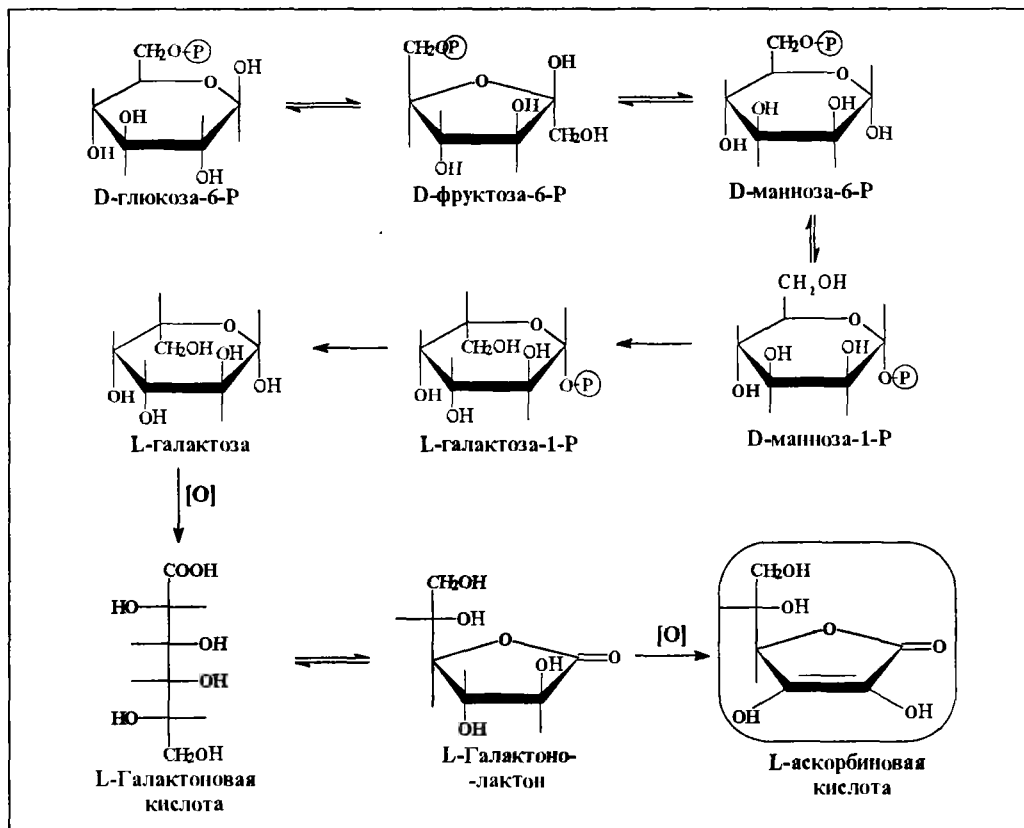


Схема 3.4.4



имеет L-конфигурацию. Установлено, что процесс ее образования имеет обязательные стадии: окисление при C¹, C² или C³, эимеризация или родственный процесс при C⁵, лактонизация между C¹ и C⁴. В каком порядке эти реакции

осуществляются, не всегда можно сказать однозначно, хотя бы потому, что эти процессы несколько различаются у животных и у растений. Наиболее доказана к настоящему времени следующая (схема 3.4.4).

3.5. Производные моносахаров

К производным моносахаридов относятся соединения, имеющие моносахаридную основу, но содержащие вместо одной или нескольких гидроксифункций какие-либо другие функциональные группы (в том числе, и водород). Ввиду большого их разнообразия и широкого распространения в природе, имеет смысл разделить производные моносахаров на две подгруппы: производные по всем спиртовым группам и производные по полуацетальному гидроксилу. Последние в силу своей специфичности называют *гликозидами* и выделяют в особую группу, которую мы проанализируем позже.

Все производные моносахаридов, в которых спиртовая группа замещена на любую другую, получают приставку *дезокси-*, далее называют замещающую функцию (атом водорода в этом случае не называется).

Итак, **дезоксисахара** — это моносахариды, в которых одна или более спиртовых функций восстановлены до углеводородной. В природе широко распространена 2-дезокси-рибоза в виде производных, с которыми мы встретимся в последующих разделах. В растениях часто встречаются моносахара с терминальной дезокси-группой: например, L-рамноза (6-дезокси-L-манноза), L-фукоза (6-дезокси-L-галактоза), D-дигитоксоза. Многие моно- и ди-дезоксисахара входят в состав антибиотиков (схема 3.5.1).

Аминосахара редко встречаются в свободном виде, обычно они входят как мономерные звенья в цепочки различных полисахаридов. Но так как в связанном виде они распространены широко и, можно сказать, фундаментально, мы эти звенья как бы в изолированном виде и рассмотрим. Важнейшими из них

Схема 3.5.1

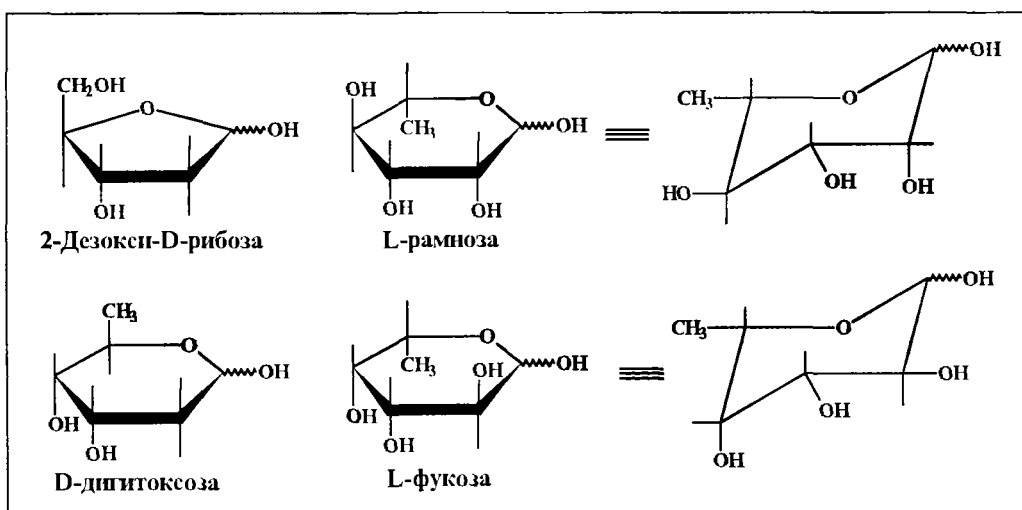
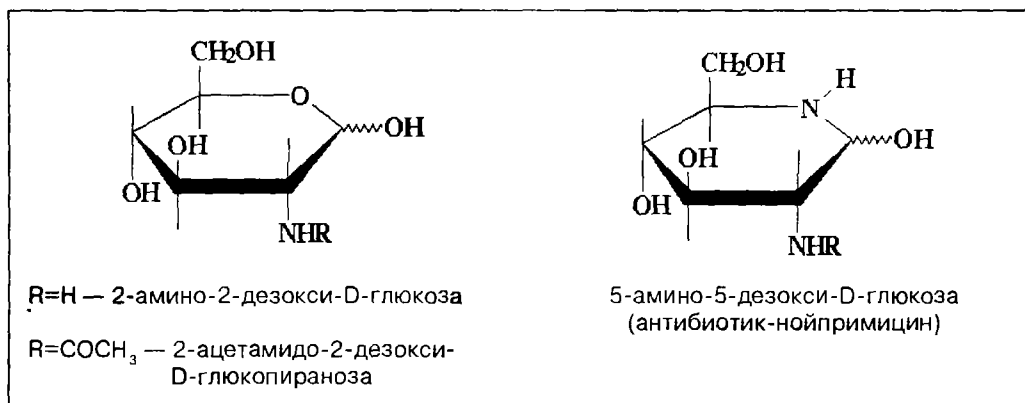


Схема 3.5.2

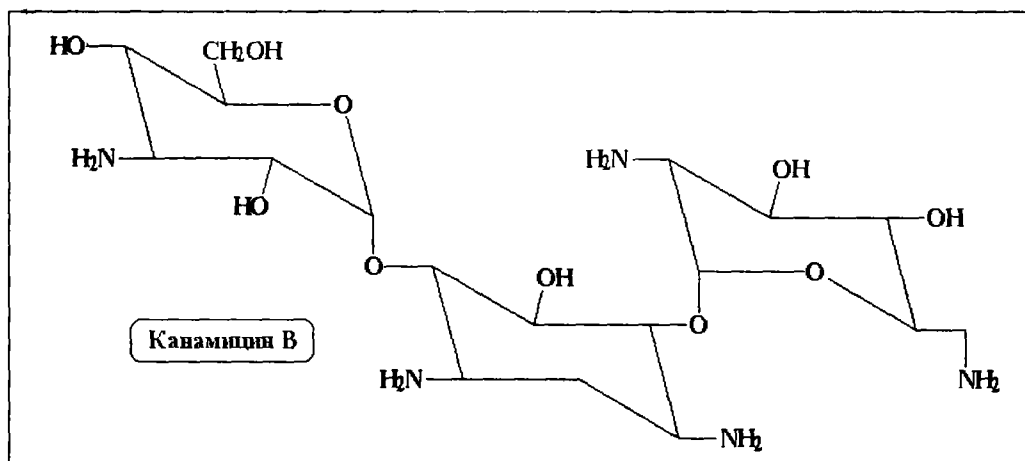


являются 2-аминопроизводные глюкозы и галактозы, аминогруппа которых может быть свободной или модифицированной ацильной или сульфогруппами (схема 3.5.2).

Особенно богатым источником различных аминокислот являются плесневые грибы семейства *Streptomyces*,

продуцирующие разнообразные аминокислотные антибиотики. В качестве типичного примера таких антибиотиков можно назвать канамицин В, в молекулу которого входят такие аминокислоты как 2,6-диамино-2,6-дидезокси-D-глюкоза и 3-амино-3-дезоксид-глюкоза (схема 3.5.3).

Схема 3.5.3

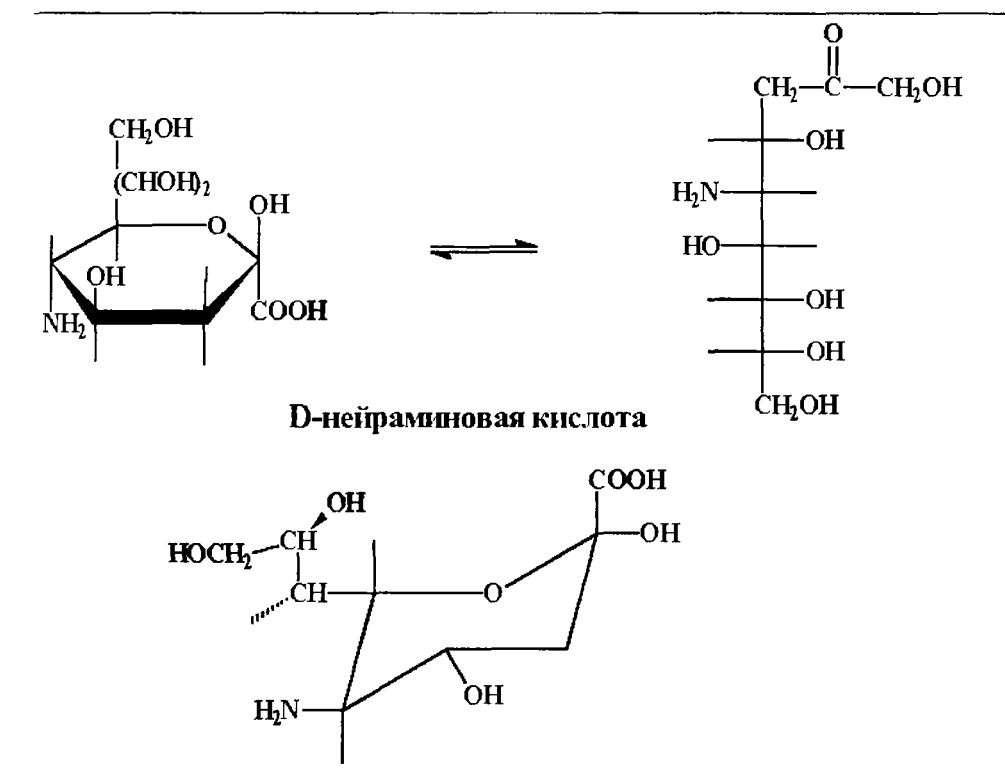


Важное место среди аминокислотных производных моносахаров занимает *нейраминовая кислота* и ее производные — *сиаловые кислоты*. Моносахаридной основой нейраминовой кислоты (по классификации углеводов) является кетоноза. Сиаловые кислоты — это ее ацилированные по азоту и кислороду производные, содержащиеся в свободном состоянии в спинномозговой жидкости.

Несмотря на большую углеродную цепочку ациклической формы нейраминовой кислоты, ее циклический таутомер, как и в случае гексоз, имеет размер пиранозы (схема 3.5.4).

Отметим также аминокислотное производное D-глюкозы, этерифицированной по третьему гидроксильному молочная кислота — муравовую кислоту, которая в виде N-ацетильного производного входит

Схема 3.5.4



в состав полисахаридов клеточной стенки бактерий. Наличие в ее молекуле аминной и карбоксильной функций позволяет мурамовой кислоте образовывать цвиттер-ионную форму (схема 3.5.5).

Через свою карбоксильную функцию мурамовая кислота обычно осуществляет химическую связь с аминокислотами и пептидами, образуя класс пептидогликанов.

Разветвленные моносахара сравнительно немногочисленны, но их структуры уникальны: они являются компонентами некоторых антибиотиков, встречаются в растениях в связанном виде. Отметим стрептозу, которая входит в состав антибиотика стрептомицина; алиозу, обнаруженную в виде гликозида в петрушке; гаммелозу, которая в виде диэфира с галловой кислотой найдена в коре лещины виргинской (схема 3.5.6).

Схема 3.5.5

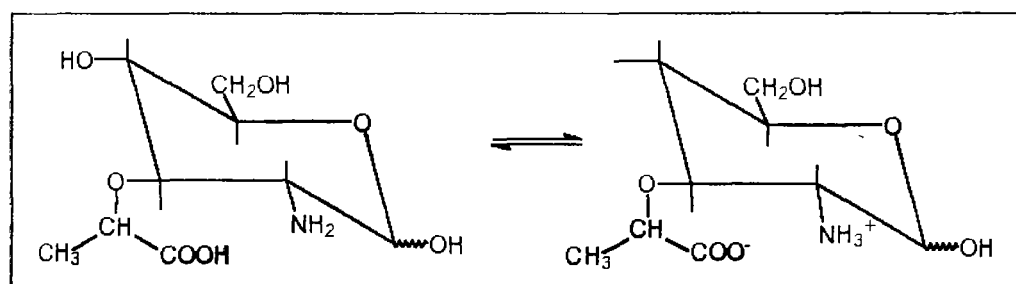
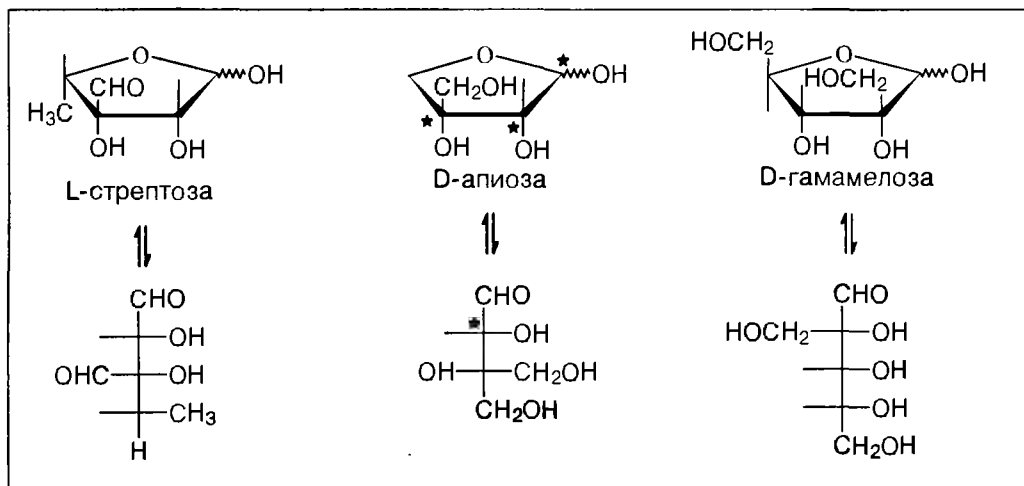


Схема 3.5.6



Молекула апиозы интересна в структурном плане: имея только один асимметрический центр в цепной форме, она приобретает два новых асимметрических

центра при переходе в циклическую форму, следовательно, D-апиоза может образовывать четыре циклических стереоизомера.

3.6. Гликозиды

Среди всех производных моносахаров, безусловно, на первое место (как по степени значимости, так и по распространению в природе) следует поставить гликозиды. Гликозиды представляют собой моносахариды, в молекулах которых полуацетальный гидроксил замещен на какую-либо другую функциональную группу.

Из *схемы 3.6.1* очевидно, что два атома кислорода при одном углероде (C1) как пиранозной, так и фуранозной форм моносахарида — это уже достаточное основание для создания

существенного положительного заряда на этом атоме. Вследствие этого, для молекулы открываются две возможности реагирования: во-первых, облегчается диссоциация по связи C-OH с образованием соответствующего карбокатиона (кислотный катализ, термоллиз), катионный центр которого стабилизирован взаимодействием с p-уровнем (неподеленной электронной парой) эндоциклического атома кислорода; во-вторых, достаточно большой положительный заряд на углероде создает благоприятную предпосылку

Схема 3.6.1

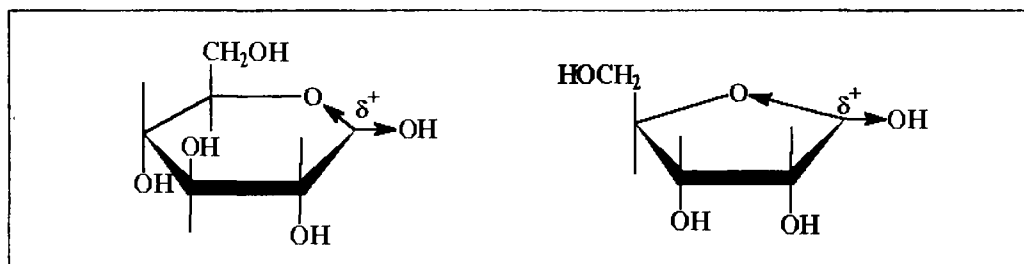
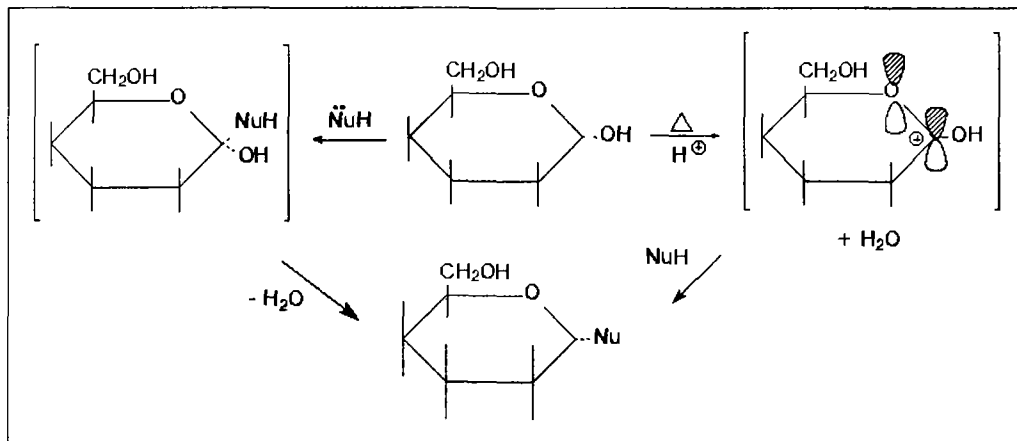


Схема 3.6.2



для непосредственной атаки его нуклеофильным реагентом. Другими словами, ожидается, что полуацетальный гидроксил пираноз и фураноз будет легко замещаться нуклеофильно как по механизму S_N1 ; так и по механизму S_N2 (схема 3.6.2).

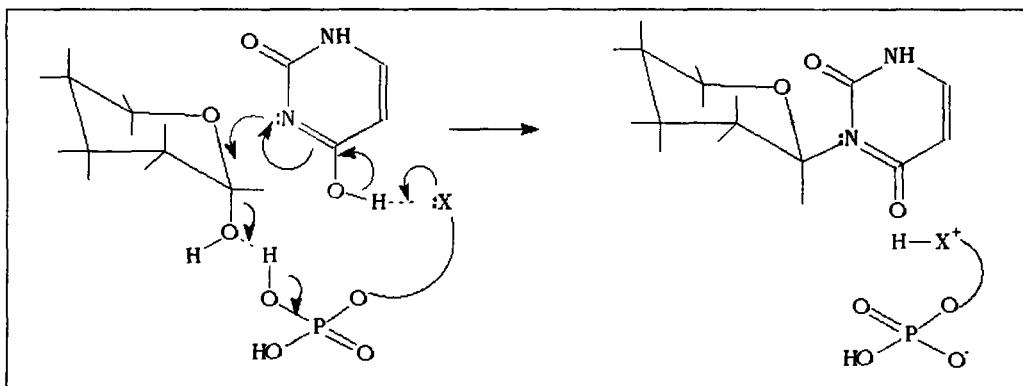
В соответствии с общими закономерностями реакций нуклеофильного замещения, в случае реализации мономолекулярного механизма (S_N1) ожидается образование продукта реакции в виде смеси диастереомеров (т.е. α - и β -форм), так как карбокатионный фрагмент переходного состояния молекулы плоский; если же процесс пойдет по синхронному бимолекулярному пути (S_N2) — пространственная структура продукта будет зависеть от конфигурации исходного моносахарида: из α -формы образуется β -гликозид, из β -формы — α -гликозид, так как атака нуклеофила осуществляется в тыл связи C-O и завершается обращением конфигурации реакционного центра. Поскольку моносахарид всегда будет существовать в растворе в виде таутомерной смеси α - и β -форм (не считая ациклической структуры), то независимо от механизма реакции мы, как правило, получим гликозид в виде изомерной смеси. Только лишь их соотношение будет варьироваться в зависимости от условий реакций и природы реагента. Но это все верно тогда, когда

реакция проводится в колбе, т.е. *in vitro*.

Внутри живой клетки такой процесс катализируется ферментами, которые, как правило, работают стереоспецифично: это значит, что они будут избирательно вовлекать в реакцию какой-либо один из диастереомеров, а также осуществлять реакцию по какому-либо одному механизму, что в итоге приведет к продукту одной изомерной формы. Схематично такую реакцию можно представить, моделируя реагент и фермент (кофермент) в виде единой молекулы, на одном конце которой находится остаток фосфорной кислоты, катализирующий отщепление гидроксильной группы, на другом конце — нуклеофильный остаток (допустим, азотистого типа), атакующий электрофильный атом углерода. Синхронное воздействие каталитического (кислотного) и нуклеофильного фрагментов на электрофильный центр α -глюкопиранозы приводит к соответствующему β -гликозиду (схема 3.6.3).

Вполне возможно, что α -изомер большинства моносахаров более реакционноспособен хотя бы по причине стерической доступности его реакционного центра. Тогда следует ожидать, что большинство природных гликозидов будут относиться к ряду β -изомеров, так как их образование ферментативно катализируемо. Трудно проанализировать

Схема 3.6.3



все природные гликозиды на предмет принадлежности их к α - или β -ряду в виду их многочисленности. Но все-таки создается впечатление, что β -диастереомеры все же более многочисленны. Так как α -изомерные формы часто также образуются исключительно стереоспецифично, следует предположить, что комплексирование каталитического сайта фермента и молекулы моносахарида чувствительно к исходной пространственной форме (α - или β -) пиранозы или фуранозы. Это возможно только при условии, что образование одних и тех же гликозидов различной конфигурации должно катализироваться различными ферментативными системами.

Для всех гликозидов характерно отсутствие таутомерных превращений в растворе, т.е. переход их в ациклическую форму невозможен, так как для этого процесса требуется подвижный атом водорода полуацетального гидроксила для преобразования последней в карбонильную группу. Второе общее свойство гликозидов — это достаточно легкая способность их к гидролизу в кислой среде, фактически являющемуся процессом, обратным реакции их образования.

Классификация гликозидов.

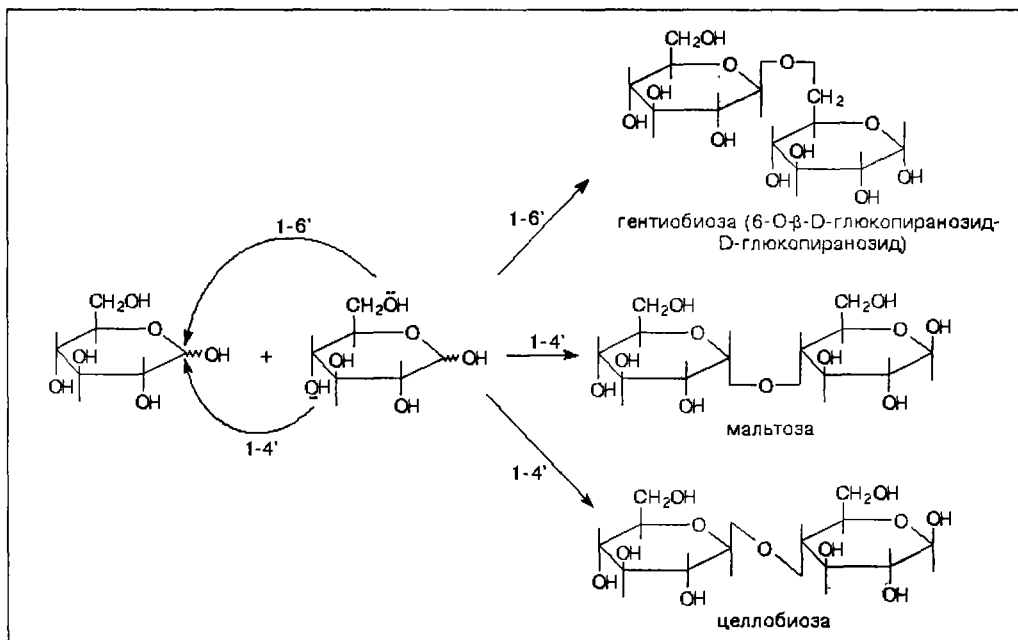
Классифицируются гликозиды достаточно однозначно — согласно типу нуклеофила, заместившего полуацетальный гидроксил. Такой нуклеофил также называют агликоном. Если агликонами

являются спирты или фенолы, то образующиеся гликозиды называют О-гликозидами; серусодержащие нуклеофилы (меркаптаны, например) ведут к образованию S-гликозидов; если нуклеофилом являлось соединение, генерирующее в ходе реакции карбанион, то полученный гликозид имеет структуру C-гликозида; и наконец, очень распространены в природе различные варианты образования N-гликозидов в ходе замещения полуацетального гидроксила моносахаров азотистыми основаниями разного типа.

О-гликозиды в природных источниках представлены как довольно простыми молекулами по структуре агликона (в основном, это вещества растительного происхождения), так и очень большими и разнообразными по строению и биологическим функциям соединениями, включая целые биополимерные системы.

Т.к. О-гликозиды образуются при взаимодействии спиртов любой природы с циклической формой моносахарида, а последний сам по себе содержит вполне достаточное количество различных по состоянию гидроксильных функций (первичные, вторичные, полуацетальные), то вполне естественно, что Природа использовала возможность образования новых структур, новых связей и новых возможностей путем взаимодействий молекул моносахаридов между собой по схеме О-гликозидирования, без привлечения

Схема 3.6.4



других соединений. Такой путь всегда энергетически и материально наиболее экономичен. Результатом этих реакций являются дисахариды, олигосахариды и полисахариды, которые могут быть построены как из одинаковых моносахаридных звеньев (гомодетные), так и из различных моносахаридных звеньев (гетеродетные).

Дисахариды. Самый важный момент, который следует определить в структуре дисахаридов после того как установлена природа его моносахаридных звеньев — это характер гликозидной связи: какая гидроксильная группа участвует со стороны моносахарида — агликона и какова конфигурация гликозидной связи (α - или β -). Чаще всего реализуется связь 1-4', реже встречается гликозидная связь 1-6', еще реже — связь 1-3' (схема 3.6.4).

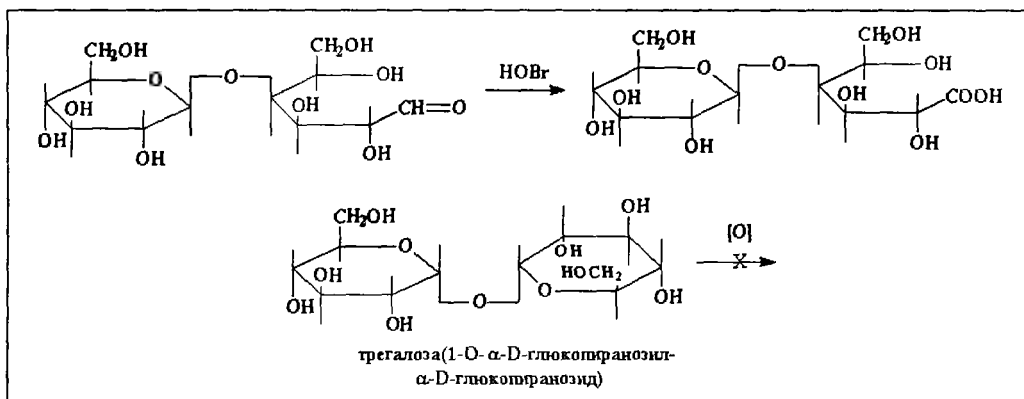
Образованные таким способом дисахариды называются восстанавливающими, так как фрагмент моносахарида — агликона содержит полуацетальный гидроксил свободным, что оставляет за ним способность к таутомерному превращению в ациклическую

форму (имеется в виду раскрытие только агликонового цикла), которая и вступает в окислительно-восстановительную реакцию своей альдегидной группой.

В том случае, если дисахарид образован связью 1-1', т.е. моносахарид — агликон предоставляет для формирования гликозидной связи свой полуацетальный гидроксил — его относят к группе невосстанавливающих, так как таутомерного превращения, ведущего к ациклическому фрагменту с альдегидной группой, молекула не претерпевает и, следовательно, легких окислительно-восстановительных реакций от нее ожидать не приходится (схема 3.6.5).

Типичными представителями гетеродетных дисахаридов являются лактоза (молочный сахар) и сахароза (тростниковый сахар). Само название этих дисахаридов говорит о степени важности их для живых организмов и степени распространенности в живой системе. Лактоза представляет собой дисахарид, образованный из галактозы и глюкозы-агликона со связью β -1-4', тогда как сахароза образована из глюкозы и фруктозы со связью 1α -1' β ,

Схема 3.6.5



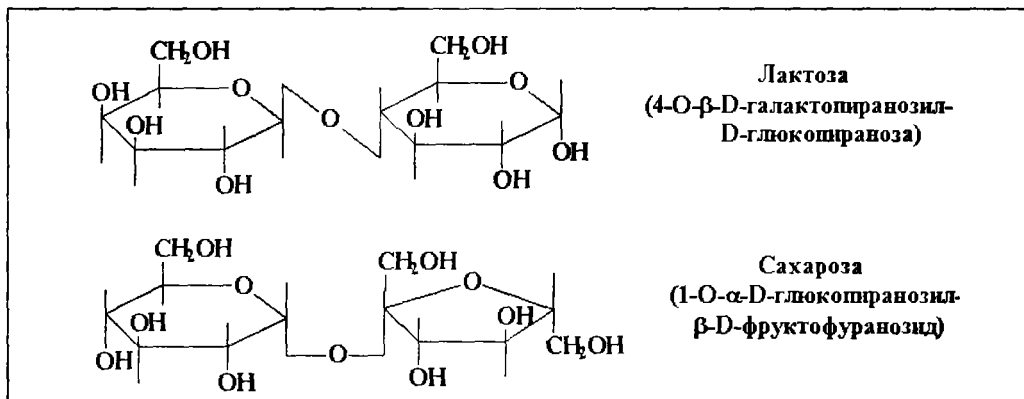
т.е. из этих данных следует, что лактоза является восстанавливающим дисахаридом, а сахароза — невосстанавливающим (схема 3.6.6).

Полисахариды также должны быть классифицированы как *O-гликозиды*, поскольку образуются точно по той же схеме и имеют ту же природу связывания моносахаридных звеньев между собой. Само собой разумеется, что от *O-гликозидов* дисахаридного типа они отличаются количеством этих звеньев: многие природные полисахариды имеют весьма высокую степень полимерности (от десятков до десятков тысяч моносахаридных остатков). Поскольку полисахариды, как и все биополимеры — это все-таки больше объекты биохимии и химии высокомолекулярных соединений, мы приведем здесь лишь краткое

описание основных типов макромолекул этого класса веществ.

Полисахариды в силу того, что они являются *O-гликозидами*, легко подвергаются кислотному гидролизу до моносахаридов. Полисахариды, построенные из остатков одного моносахарида, называются гомополисахаридами (гликанами), а если они составлены из остатков различных моносахаридов — гетерополисахаридами, т.е. так же, как и в случае дисахаридов. Так же, как и в дисахаридах, связь между моносахаридными фрагментами может осуществляться по типу 1-4', 1-6', 1-3', 1-2' при α - и β -конфигурациях гликозидного центра (за исключением варианта 1-1' гликозил-гликозидной связи). Последнее и понятно, так как такая конденсация двух молекул моносахаридов

Схема 3.6.6



не оставляет свободного полуацетального гидроксила, способного взаимодействовать с третьей молекулой

моносахарида и т.д., т.е. не оставляет возможности для реализации полимерного процесса (схема 3.6.7).

Схема 3.6.7

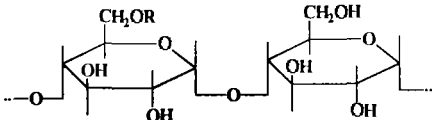
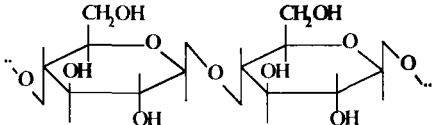
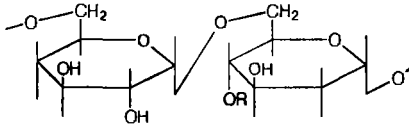
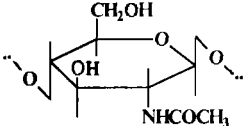
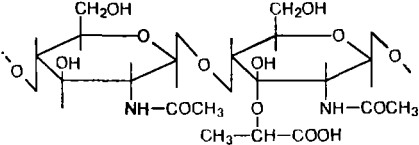
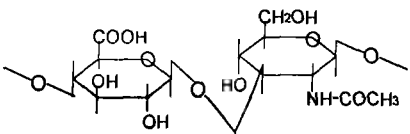
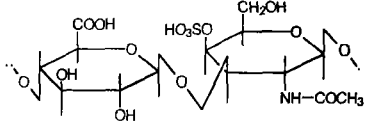
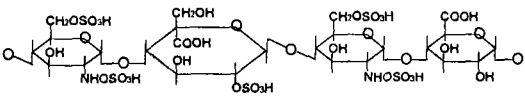
Название вещества	Биозный фрагмент	Характеристика
Крахмал		Гомополисахарид, смесь двух изомеров — амилозы и амилопектина. Амилоза — (R=H) неразветвленная цепь со связью α -1-4', содержит от 100 до 6000 остатков. Амилопектин — разветвленный изомер (R= α -1-гликозил, т.е. имеет дополнительно α -1-6'-связь, содержится в растениях как запасной полисахарид. До 10 000 остатков.
Гликоген	То же, что и амилопектин	Животный крахмал, степень разветвления молекул выше чем у амилопектина. Резервный полисахарид животных организмов, накапливается в основном в печени.
Целлюлоза		Связь β -1-4', степень полимеризации до 10000 остатков. Основной строительный материал растительных организмов.
Декстраны		Разветвленные полисахариды бактериального происхождения. Основной тип связи α -1-6', разветвление по связи α -1-4' и α -1-3'. В медицине — заменители плазмы крови. Синтезируют в промышленности микробиологической технологией.
Камеди, слизи, пектиновые вещества	Разнообразные по строению гетерополисахариды, содержат остатки урсонных кислот	Типы связей также разнообразны. Распространены в различной степени в различных растениях и частях растений.
Хитин		Линейный гомополисахарид, по строению 2-ацетамидный аналог целлюлозы выполняет опорные и механические функции у ракообразных, насекомых.
Мурамин		Гетерополисахарид — производное N-ацетилмурамовой кислоты. Полисахарид клеточной стенки бактерий, образует последнюю с участием полипептидов.

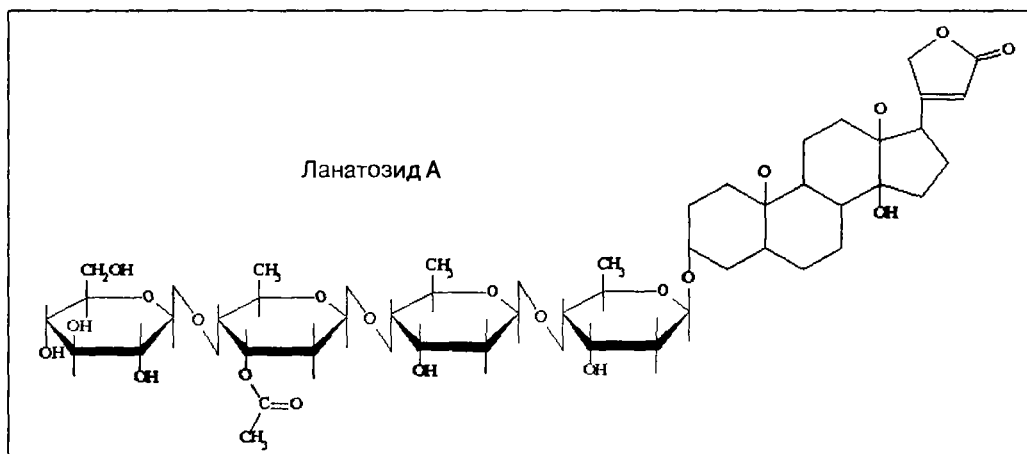
Схема 3.6.7 (окончание)

Название вещества	Биозный фрагмент	Характеристика
	 Гиалуроновая кислота	Суставная жидкость, соединительная ткань.
Гликозаминогликаны	 Хондроитин-сульфат	Хрящевые и стекловидные ткани.
	 Гепарин	Содержит остаток L-идуроновой кислоты. Препятствует свертыванию крови, формирует стенки кровеносных сосудов в соединении с белками.

О-гликозиды разные. Т.к. О-гликозиды образуются взаимодействием спирта (или фенола) с циклическим изомером моносахарида, то очень часто природные соединения со спиртовой группой существуют в растениях именно в такой связанной форме в виде гликозидов. Они могут быть извлечены из сырья в мягких условиях без изменения, а если в процессе обработки сырья

используется кислая среда и нагревание, то естественно, что моносахариды и агликоны будут найдены в индивидуальном состоянии и о природе гликозида можно будет только рассуждать. Известны О-гликозиды стероидов: приблизительно у 11 семейств растений обнаружены такие производные, называемые сердечными гликозидами. Сердечные гликозиды образованы из моносахаридов

Схема 3.6.8



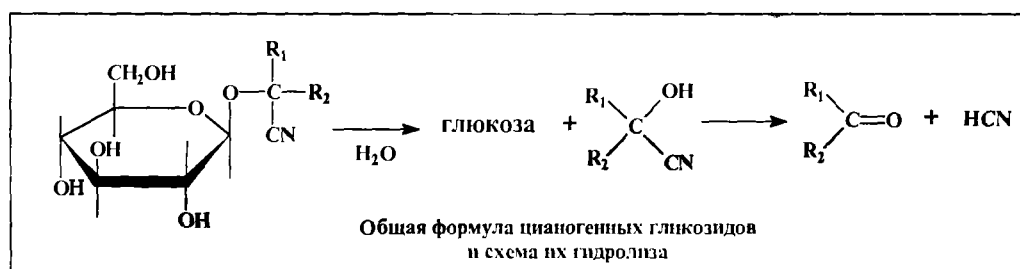
или олигосахаридов различной природы, связанных β -гликозидной связью растительных стероидов (карденолидами и буфадиинолидами) через их спиртовую группу. В малых дозах они возбуждают деятельность сердечной мышцы, в больших дозах это сердечные яды.

Примером таких гликозидов может служить ланатозид А, найденный в одном из видов наперстянки (схема 3.6.8).

Другая интересная группа растительных О-гликозидов — это цианогенные

гликозиды, агликоновый компонент которых образован из α -циангидринов. Их особенностью является способность выделять синильную кислоту при ферментативном гидролизе, которому они подвергаются чрезвычайно легко: появление запаха "горького миндаля" при использовании семян некоторых растений указывает на присутствие в них таких гликозидов и на начало реакции их распада (схема 3.6.9).

Схема 3.6.9



Циангидрины цианогенных гликозидов образуются из соответствующих аминокислот (нитрильная группа формируется из аминогруппы, карбоксильная группа уходит в виде CO_2); в качестве сахарного остатка почти всегда фигурирует D-глюкоза, гликозидная связь которой имеет β -конфигурацию (схемы 3.6.10 и 3.6.11).

S-гликозиды. S-гликозиды весьма немногочисленны, наиболее хорошо изучена группа глюкозинолетов (гликозиды горчичного масла). Эти лечебные соединения легко расщепляются при действии ферментов, выделяя соответствующие изотиоцианаты и тиоцианаты, являющиеся причиной отравления при использовании растений,

Схема 3.6.10

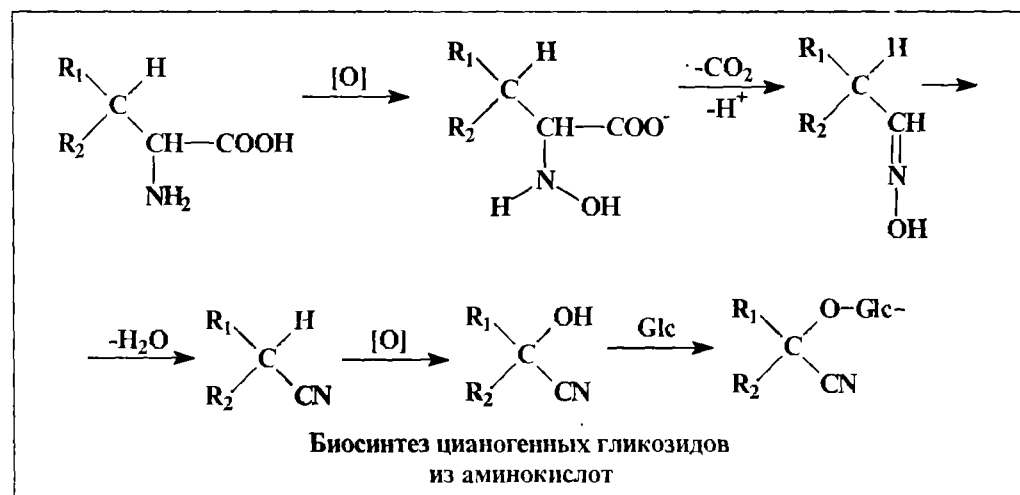
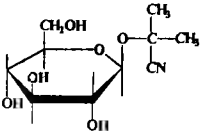
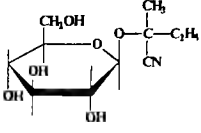
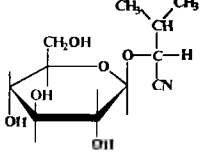
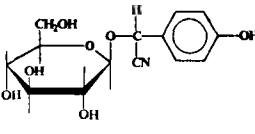
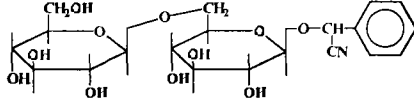
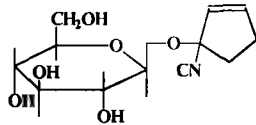
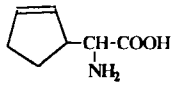


Схема 3.6.11 (цианогенные гликозиды)

Название	Формула	Аминокислота, из которой образуется	Типичные источники
Линамарин		Валин	<i>Phaseolus lunatus</i>
Лотаустралин		Изолейцин	<i>Lotus tenuis</i>
Гетеродентрин		Лейцин	<i>Acacia</i> (африканские)
Дуррин		Тирозин	<i>Sorgum</i>
Амигдалин		Фенилаланин	<i>Cotoneaster spp.</i>
Тетрафилин А			<i>Passifloraceae</i>

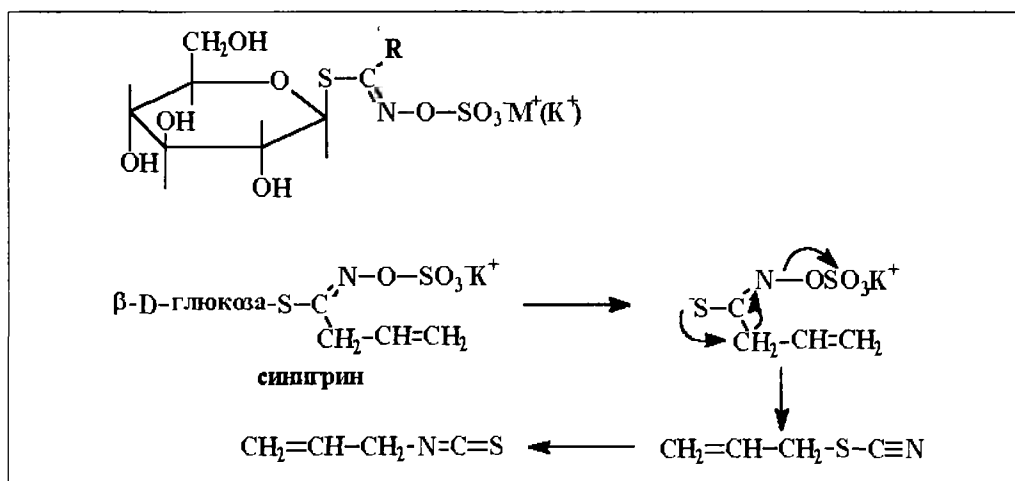
содержащих эти гликозиды (схема 3.6.12).

Они содержатся во многих видах крестоцветных, максимум накопления тиогликозидов у большинства из них — в незрелых семенах.

N-гликозиды. О степени важности для живых систем N-гликозидов говорить не приходится. Нуклеиновые кислоты, многие коферменты, макроэрги — вот те классы природных веществ, в основе которых лежит N-гликозидный фрагмент, играя при этом далеко не второстепенную роль. Можно утверждать, что нет живой клетки

без N-гликозидов. Но при всем при этом, в структурном плане они представляют собой довольно локальный класс природных соединений, так как он ограничен сравнительно небольшим набором азотистых агликонов, а еще в большей степени — набором моносахаров, участвующих в их формировании. Поскольку основная масса N-гликозидов представлена фрагментами, составляющими базис нуклеиновых кислот, и именно эти гликозиды выделены на первичных этапах исследования состава и строения ДНК и РНК, то из них и образовали отдельную группу

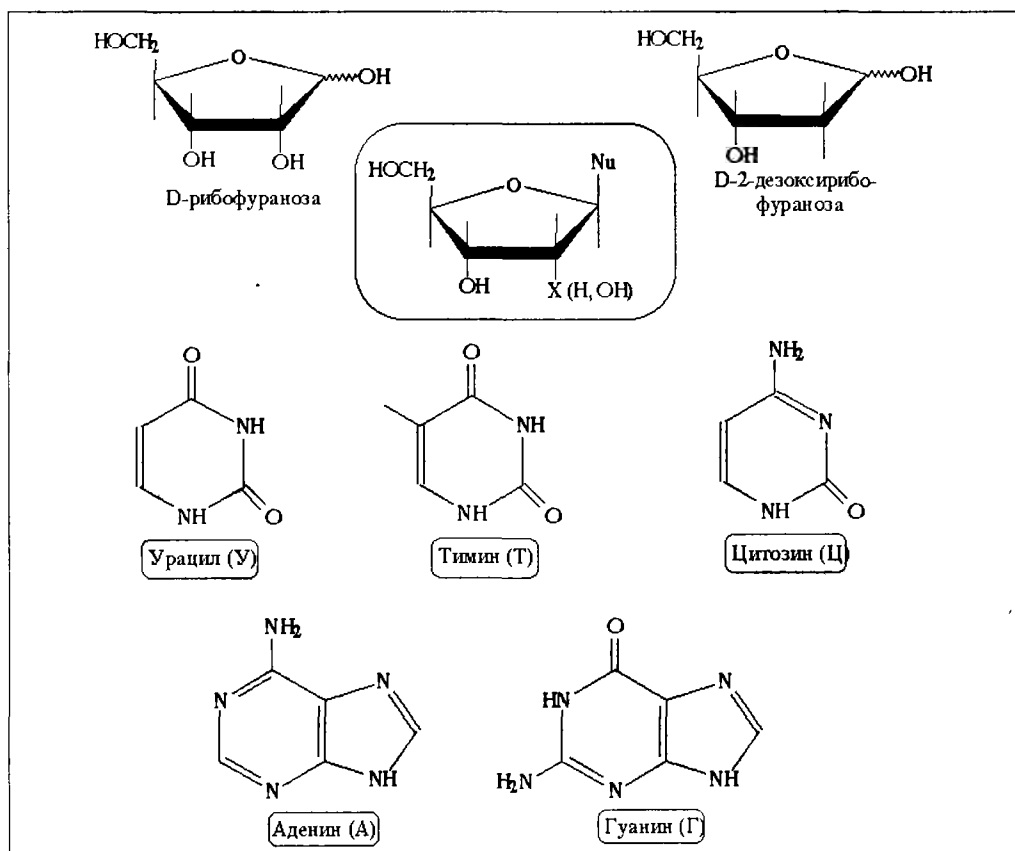
Схема 3.6.12



под названием нуклеозиды. Нуклеозиды образованы всего двумя моносахаридами — D-рибозой и D-2-дезоксирибозой в своих фуранозных формах

и небольшой серией азотистых гетероциклов (в качестве агликонов) с β -конфигурацией гликозидного фрагмента (схема 3.6.13).

Схема 3.6.13



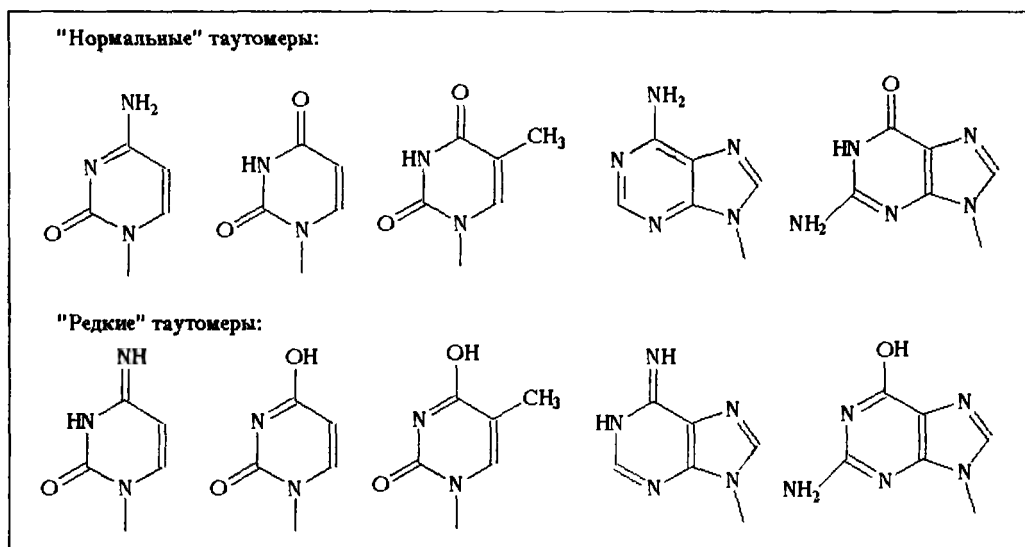
Азотистые агликоны нуклеозидов представлены двумя группами гетероциклов: производными пиримидина (урацил, тимин, цитозин) и производными пурина (аденин, гуанин). Пиримидин и пурин функционализированы -NH_2 и OH -группами, но последний функционал претерпевает таутомерное превращение из гидроксиформы в соответствующую карбонильную функцию (лактим-лактаминная таутомерия) — это равновесие в нейтральной среде сдвинуто в сторону пиридоновых форм,

тогда как соли имеют гидроксипиридиновую структуру (схема 3.6.14).

Аминопиридиновый фрагмент этих нуклеиновых оснований также способен к таутомерному превращению (амин-енамин), равновесие обычно сдвинуто в сторону аминной формы.

Таким образом, нуклеозиды можно разделить на "нормальные" — те, которые содержат в гетероцикле карбонильные и аминные функции, и на "редкие" — те, которые содержат в гетероцикле гидроксильные и иминные функции (схема 3.6.14).

Схема 3.6.14

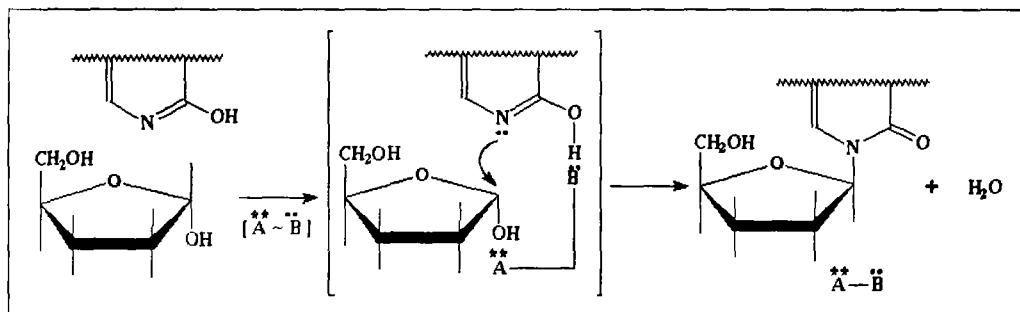


Механизм образования N-гликозидов этого ряда может быть объяснен, основываясь на следующих предпосылках: как правило, моносахара в водных растворах предпочтительно существуют в α -форме; во-вторых, все нуклеозиды при этом имеют β -конфигурацию; и, наконец, поскольку образование N-гликозида — это процесс нуклеофильного замещения, из двух таутомерных форм всех нуклеиновых оснований нуклеофильными свойствами обладают их лактимные формы. Учитывая все это, можно предположить, что реакция идет по механизму S_N2 , при котором электрофильный центр $C1$ атакуется атомом азота в пиридиновом

валентном состоянии. А если учесть еще и то, что процесс должен реализоваться в очень мягких условиях живой клетки, можно предположить двойной катализ этой реакции — кислотный по полуацетальному гидроксилу и основной по фенольному гидроксилу. В принципе, он может быть реализован одной молекулой фермента, имеющей и кислотную, и основную функциональную группу (схема 3.6.15).

Аналогичным образом могут быть образованы N-гликозиды — с участием аминокислот и других биогенных аминов. Так как аминокислоты в нейтральных условиях существуют преимущественно в цвиттер-ионной форме,

Схема 3.6.15



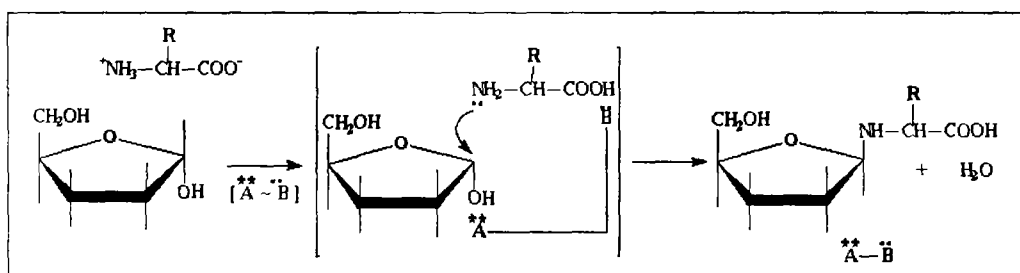
то катализатор-фермент двойственной природы (А-В), связывая кислотную функцию, активирует тем самым нуклеофильный реагент — а его кислотная функция будет синхронно активировать электрофильный центр (схема 3.6.16).

Н-гликозиды, указанные на схеме 3.6.13 и называемые нуклеозидами, являются фрагментами, или, можно сказать, мономерными звеньями нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), которые

связаны между собой фосфатными группами. Дезоксирибонуклеиновые и рибонуклеиновые кислоты, а также белки и полисахариды относятся к группе биополимеров, которые в настоящем издании мы рассматриваем очень кратко по причине вышеуказанной — это объекты физико-химии, химии ВМС и смежных областей биологии.

ДНК и РНК построены практически по одной схеме: полимерная цепочка представляет собой полиэфир

Схема 3.6.16



фосфорной кислоты и моносахарида с боковыми ответвлениями в виде Н-гликозидных фрагментов. Различаются они между собой природой моносахарида (в ДНК это D-2-дезоксирибоза, в РНК — D-рибоза) и набором оснований (нуклеофилов), образующих Н-гликозидный фрагмент: в ДНК это тимин, цитозин, аденин, гуанин, в РНК — урацил, цитозин, аденин, гуанин (схема 3.6.17).

Эти небольшие казалось бы различия в структуре ДНК и РНК, в основном, сводятся к тому, что молекулы

ДНК являются более гидрофобными, а это, в свою очередь, приводит к тому, что в водной среде они проявляют тенденцию к агрегации, которая реализуется в виде двойной спирали. Двойная спираль ДНК построена на базе водородных связей между нуклеиновыми основаниями двух полимерных цепочек по схеме: тимин...аденин, цитозин...гуанин. Эти пары оснований представляют собой как бы "ступеньки веревочной лестницы", скрученной в виде спирали — это своего рода "винтовая лестница" (схема 3.6.18).

Схема 3.6.17

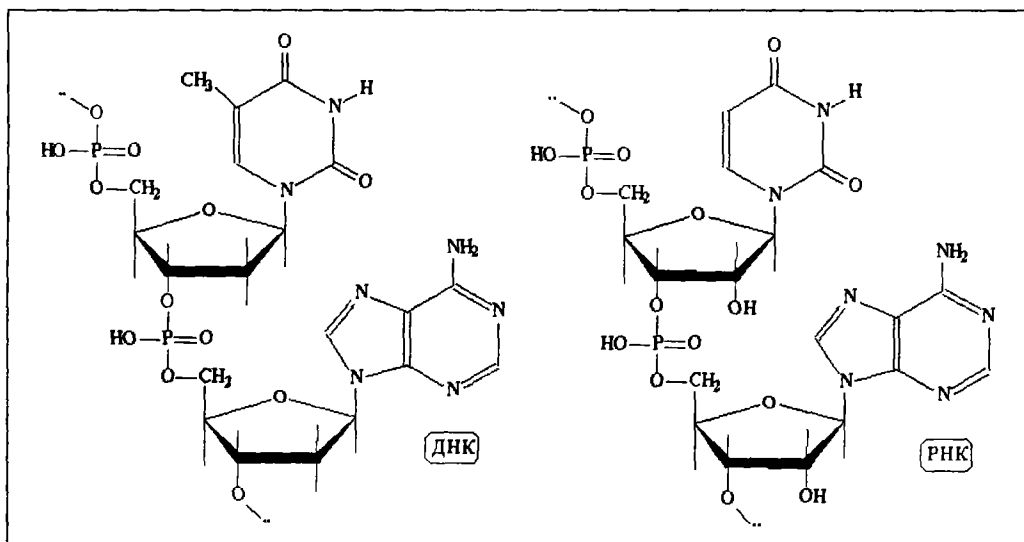


Схема 3.6.18



Водородные связи, образующие ступеньки этой “винтовой лестницы”, уникальны по своей структуре — они являются кратными. Это двойная водородная связь в паре аденин-тимин и тройная связь в паре цитозин-гуанин (схема 3.6.19). Бесспорно, такие мостики прочнее ординарных водородных связей, но они по-прежнему слабее любых ковалентных связей.

Различные N-гликозиды. Различные N-гликозиды, близкие по структуре к вышеописанным нуклеозидам, выполняющие функции, отличные от функций ДНК и РНК, широко распространены в живом мире — одинаково и в растительном, и в животном. Прежде всего, укажем на аденозин-трифосфат (АТФ) — основной макроэрг живой клетки, или другими словами — молекула,

выполняющая роль аккумулятора энергии *in vivo*. Это лабильное соединение имеет одну важную особенность: первичная спиртовая группа рибозы фосфорилирована трижды и содержит вследствие этого трифосфорную группу, атомы фосфора которой имеют высокую степень электрофильности. Фосфорилированная часть молекулы АТФ по своей структуре и свойствам похожа на фосфорный ангидрид — P_2O_5 , основной особенностью которого является высокоэкзотермичная реакция гидролиза. Взаимодействие АТФ с нуклеофильными реагентами протекает легко и с выделением энергии (экзотермично), которая была затрачена на его синтез — т.е. энергия уже была как бы запасена в этой молекуле (схема 3.6.20).

Схема 3.6.19

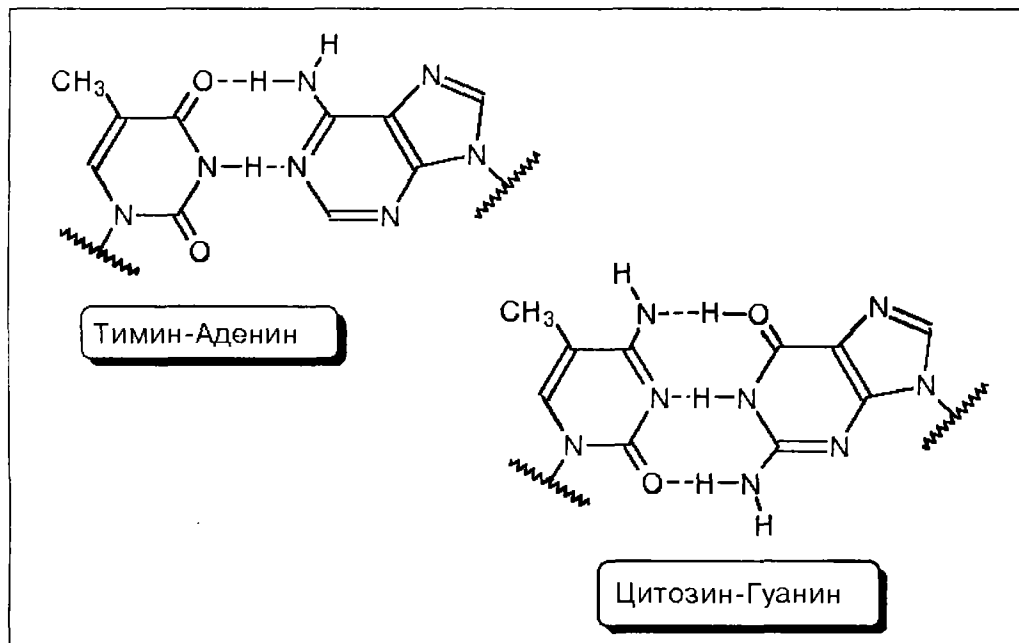
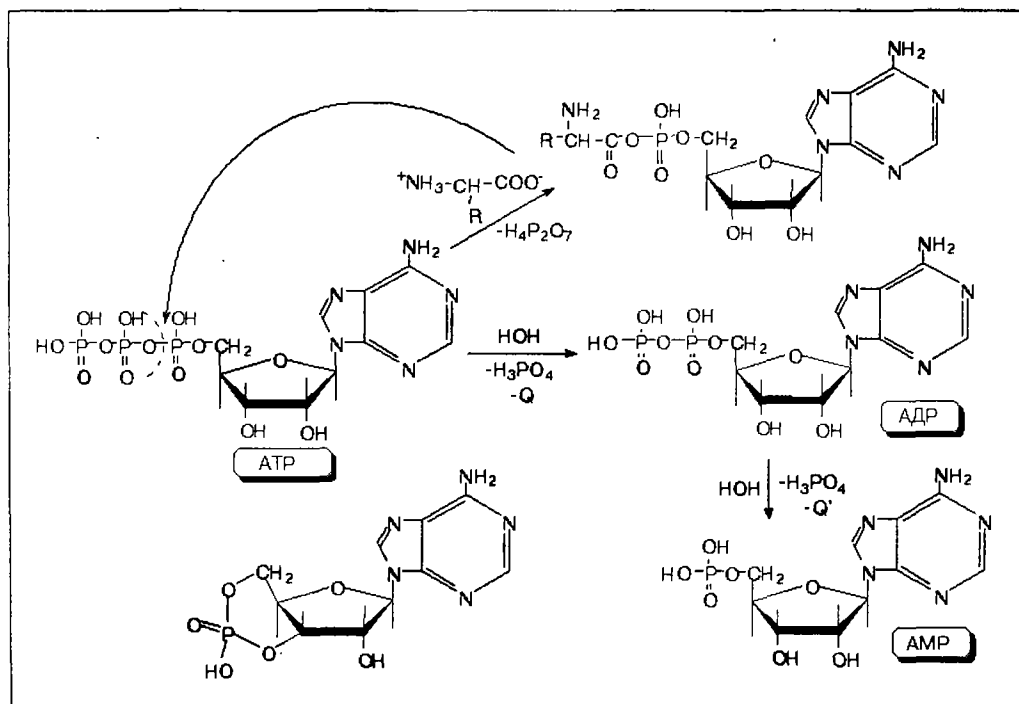


Схема 3.6.20



Аденозинтрифосфат участвует в большинстве метаболических реакций и является ключевым интермедиатом

реакций *in vivo*, протекающих с переносом энергии запасенной им ранее. При гидролизе ATP на первом этапе

Схема 3.6.21

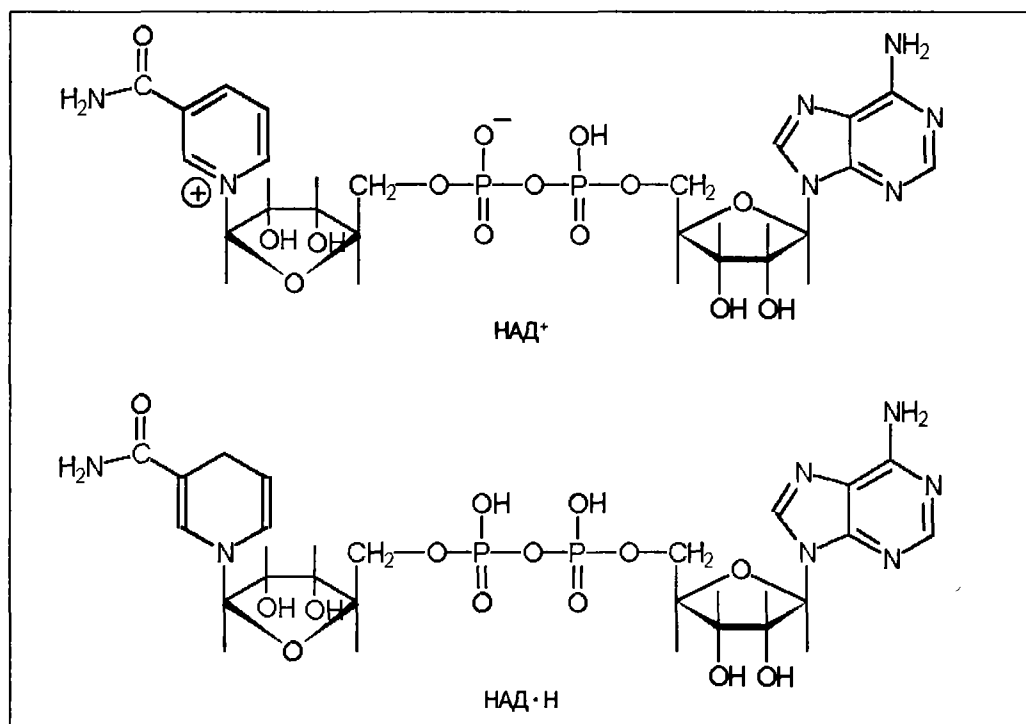
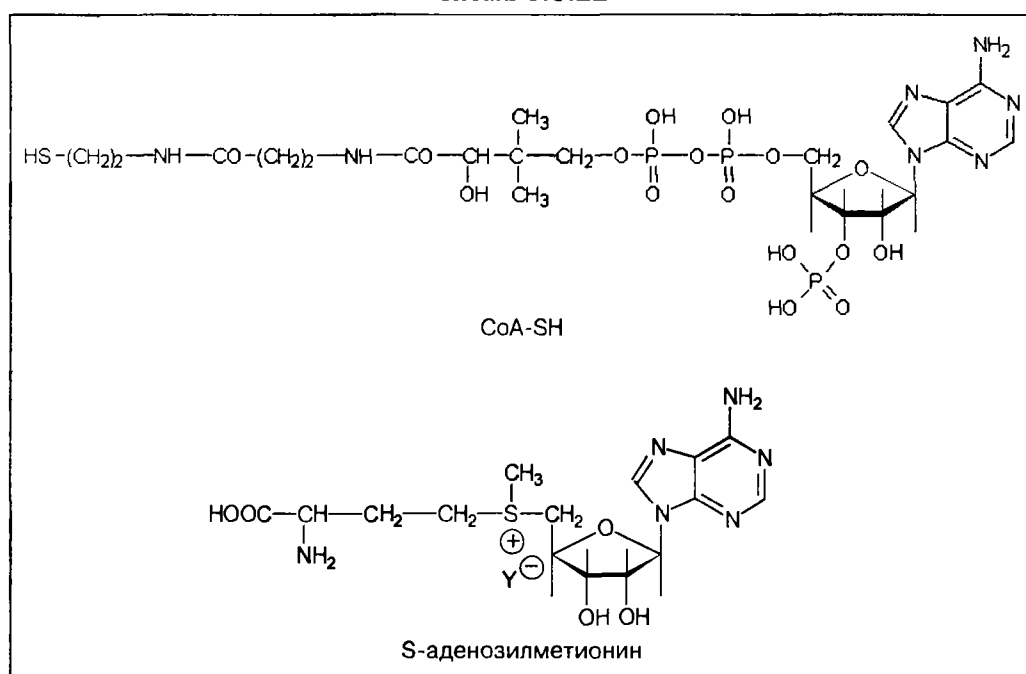


Схема 3.6.22



отщепляется концевая фосфатная группа и выделяется около 30 кДж/моль энергии. Образовавшийся аденозиндифосфат (АДФ) может гидролизироваться до аденозинмонофосфата (АМР) с выделением еще некоторого количества энергии. Кроме того, фосфатные группы могут замещаться (опять же легко, т.е. экзотермично) другими нуклеофилами — например, аминокислотами с образованием ацилфосфатов, которые являются ангидридами по своей химической природе и могут, в свою очередь, легко вступать в другие биохимические реакции также с выделением энергии. Широко распространен в живых системах циклический изомер АМР, выполняющий функцию посредника в работе ряда гормонов и нервных медиаторов.

Среди N-гликозидов следует также особо отметить кофермент гликозидной структуры — НАД⁺ (и НАД-Н — его восстановленную форму), являющийся

наиболее распространенным окислительно-восстановительным коферментом: он участвует в реакциях спирто-карбонильные превращения и др. Этот кофермент по химической структуре является дигликозидом (*схема 3.6.21*).

Другой интересный кофермент N-гликозидной структуры — кофермент А (CoA, CoA-SH), который участвует в биохимических реакциях переноса ацильного фрагмента *in vivo* и образует при биосинтезе большинства классов природных соединений интермедиат Co-S-CO-CH₃. N-гликозидом является и ко-фермент S-аденозилметионин, осуществляющий перенос метиленой группы в биосинтетических реакциях (*схема 3.6.22*).

Из всего вышесказанного о различных N-гликозидах ясно, что все они построены с участием аденина — поэтому часто их выделяют в отдельную группу.

Глава 4.

АМИНОКИСЛОТЫ, ПЕПТИДЫ, БЕЛКИ

4.1. Классификация и строение аминокислот

Классифицируют аминокислоты по тому же принципу, что и все бифункциональные соединения — в зависимости от взаимного положения аминной и карбоксильной функций по углеродной цепочке. Т.е. существуют α -, β -, γ - и т.д. аминокислоты. Соответствует этому положению и их номенклатура, но как правило, аминокислоты имеют тривиальные названия в силу их природного происхождения (*схема 4.1.1*).

В природных источниках аминокислоты встречаются в индивидуальном виде, в соединении с несколькими молекулами различной химической природы (как правило, это антибиотики, коферменты), в соединении между собой нескольких аминокислот — пептиды и в виде биополимеров — белки. Согласно вышеприведенной структурной изомерии, основная масса аминокислот представлена α -изомерами: β - и γ -аминокислоты в живых системах представлены единичными случаями. Здесь можно упомянуть тормозный

нейромедиатор ЦНС млекопитающих γ -аминомасляную кислоту (ГАМК) и β -аланин, являющийся фрагментом пантотеновой кислоты — составной части кофермента А. Интересным представителем природных γ -аминокислот является карнитин (бетаин 3-гидрокси-4-триметиламиномасляной кислоты), определяемый еще иногда как витамин В₁₂. Карнитин в значительных количествах присутствует в мышцах животных, в бактериях и растениях, является фактором роста некоторых насекомых.

α -Аминокислоты чрезвычайно широко распространены в живых организмах любого типа — в растениях, в микроорганизмах, в животных, в морских организмах. Они найдены также в некоторых метеоритных телах, попадающих на Землю из Космоса, при этом это такие же аминокислоты, какие входят в состав белков земных живых систем, что может служить определенным доводом в пользу неземного происхождения жизни, либо достаточно

Схема 4.1.1

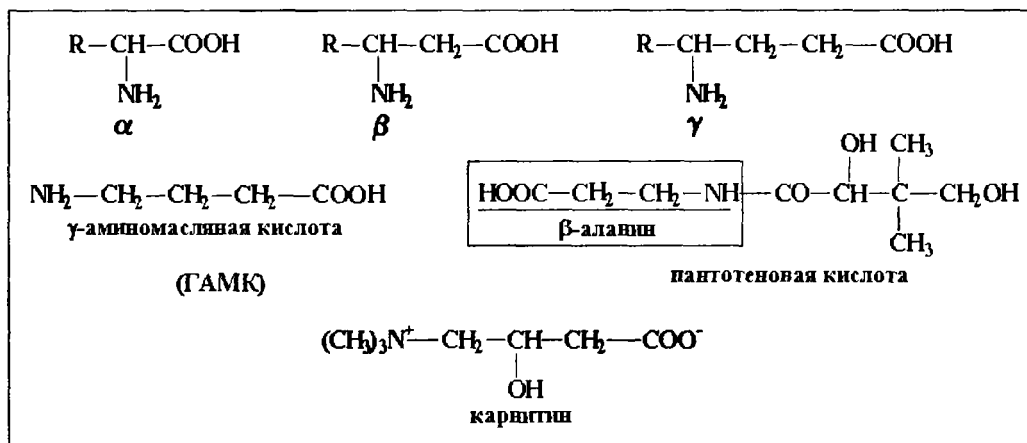
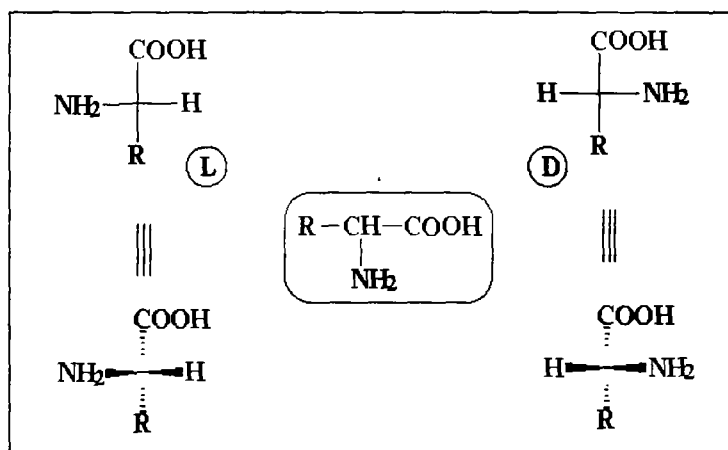


Схема 4.1.2



общего характера для Космоса этого феномена.

Основная структурная особенность этих соединений (α -аминокислот) — это наличие асимметрического центра — атома углерода, при котором находятся аминная и карбоксильная функциональные группы. Это означает, что все α -аминокислоты, за исключением глицина, могут существовать в виде пары конфигурационных (оптических) изомеров — L- и D- (схема 4.1.2).

Экспериментально найдено, что из пар антиподов молекул α -аминокислот в жизнедеятельности организмов практически всегда и везде фигурируют только L-изомеры. Это значит, что организмы синтезируют только L- α -аминокислоты и потребляют тоже только L- α -аминокислоты. Можно проделать такой опыт: если какой-либо организм, будь то бактерия или животное, питать рацемической смесью α -аминокислот, мы обнаружим через определенное время, что из смеси полностью исчезли L-изомеры и остались нетронутыми все молекулы (если мы сможем их подсчитать) D- α -аминокислот. Т.е. мы видим, что реакции биосинтеза α -аминокислот и последующего их метаболизма *in vivo* строго стереоспецифические процессы.

Следующий этап классификации α -аминокислот связан с основным их

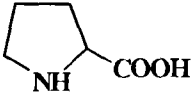
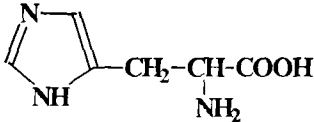
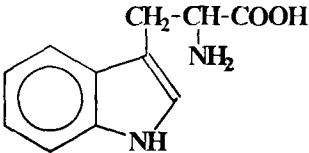
природным источником, или можно сказать, с основной формой существования этих веществ в природе — с белками. Поскольку белки представляют собой биополимеры, мономерными звеньями которых являются L- α -аминокислоты (структуры белков будут рассмотрены ниже), то при их деполимеризации, что достигается различными реакциями гидролиза, и было найдено то разнообразие α -аминокислот, которое позволило выделить их в отдельный класс природных соединений, различающихся между собой структурой радикала R.

В первую очередь, выделяется группа генетически кодируемых (протеиногенных) аминокислот — их всего двадцать (табл. 4.1.1) — это те аминокислоты, которые включаются в состав белков в процессе биосинтеза в рибосомах под контролем информационной РНК. Поскольку они различаются между собой только функцией R, по свойствам последней их и классифицируют далее: это углеводородные аминокислоты (Gly, Ala, Val, Leu, Ile), для которых характерны гидрофобность или липофильность; ароматические аминокислоты (Phe, Tyr, Trp) с их тенденцией к реакциям электрофильного замещения; аминокислоты с повышенной кислотной способностью (Asp, Glu) и повышенной основностью (Lys, His, Arg);

Таблица 4.1.1.
Протеиногенные аминокислоты.

№	Название	Формула	Сокращение
1	Глицин	$\text{NH}_2\text{—CH}_2\text{—COOH}$	Gly
2	Аланин	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{—CH—COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Ala
3	Валин	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH—CH—COOH} \\ \diagup \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Val
4	Лейцин	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH—CH}_2\text{—CH—COOH} \\ \diagup \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Leu
5	Изолейцин	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{—CH}_2 \\ \diagdown \\ \text{CH—CH—COOH} \\ \diagup \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Ile
6	Фенилаланин	$\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_2\text{—CH—COOH}$ $\quad \quad \quad $ $\quad \quad \quad \text{NH}_2$	Phe
7	Тирозин	$\text{HO—C}_6\text{H}_4\text{—CH}_2\text{—CH—COOH}$ $\quad \quad \quad $ $\quad \quad \quad \text{NH}_2$	Tyr
8	Серин	$\text{HO—CH}_2\text{—CH—COOH}$ $\quad \quad \quad $ $\quad \quad \quad \text{NH}_2$	Ser
9	Треонин	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{—CH—CH—COOH} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Thr
10	Цистеин	$\begin{array}{c} \text{HS—CH}_2\text{—CH—COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Cys
11	Метионин	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{S—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH—COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Met
12	Аспарагиновая кислота	$\begin{array}{c} \text{HOOC—CH}_2\text{—CH—COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Asp

Таблица 4.1.1 (продолжение).

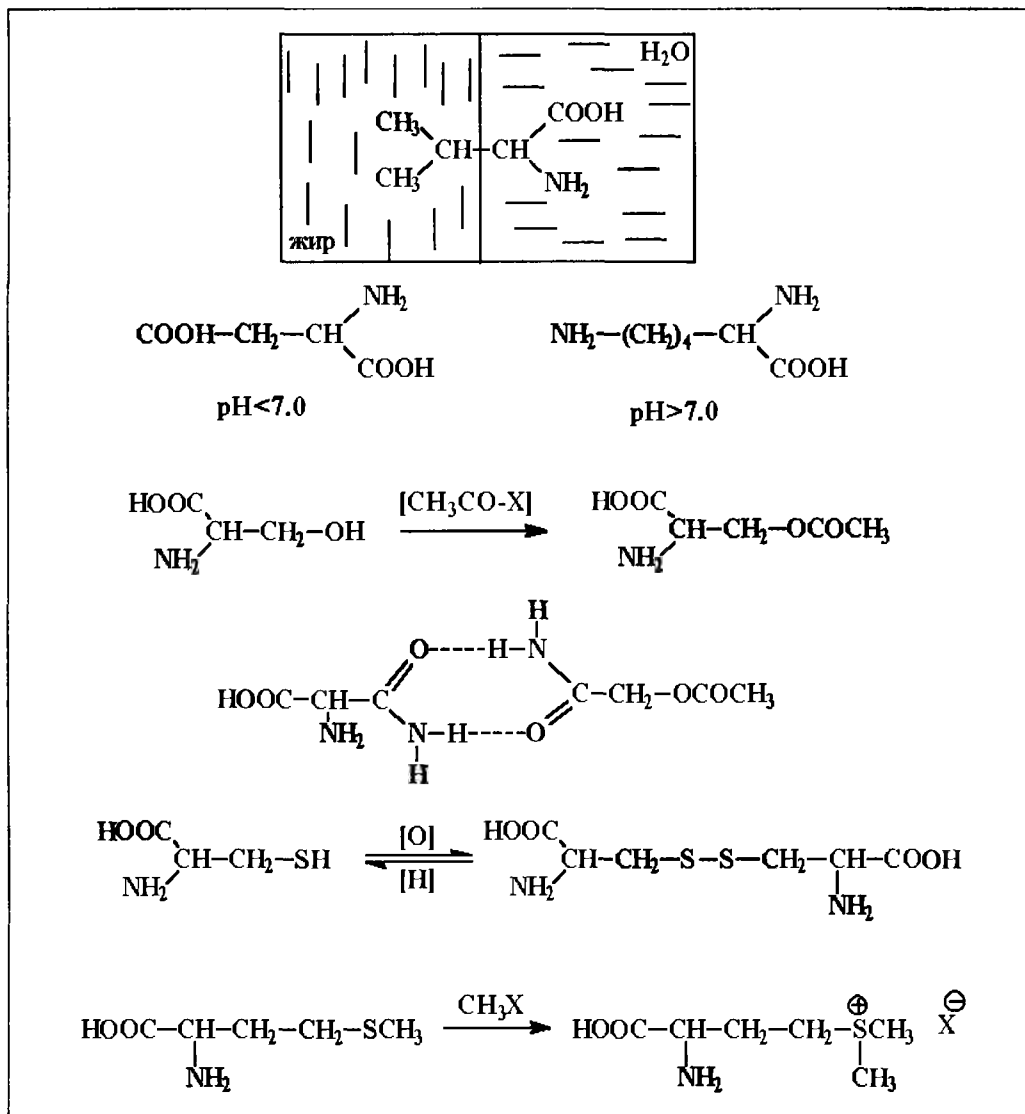
№	Название	Формула	Сокращение
13	Аспарагин	$\text{NH}_2\text{OC}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	Asn
14	Глутаминовая кислота	$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	Glu
15	Глутамин	$\text{NH}_2\text{OC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	Gln
16	Пролин		Pro
17	Гистидин		His
18	Триптофан		Trp
19	Лизин	$\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_4-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	Lys
20	Аргинин	$\text{NH}_2-\text{C}(\text{NH})=\text{NH}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	Arg

аминокислоты, содержащие спиртовые и амидные группы (Ser, Thr, Asp, Gln), легко образующие водородные связи, сложноэфирные и пептидные фрагменты. Отдельно следует выделить аминокислоту пролин — это единственная аминокислота со вторичной аминогруппой, входящей в циклический фрагмент. Это группа серусодержащих аминокислот (Cys, Met), для

которых характерна высокая нуклеофильность по атому серы, а для цистеина еще и способность окисляться до соответствующей дисульфидной аминокислоты цистеина (схема 4.1.3).

Вышеописанным протеиногенным аминокислотам сопутствует ряд аминокислот, являющихся их модификацией в результате различных ферментативных реакций. Как правило, это

Схема 4.1.3



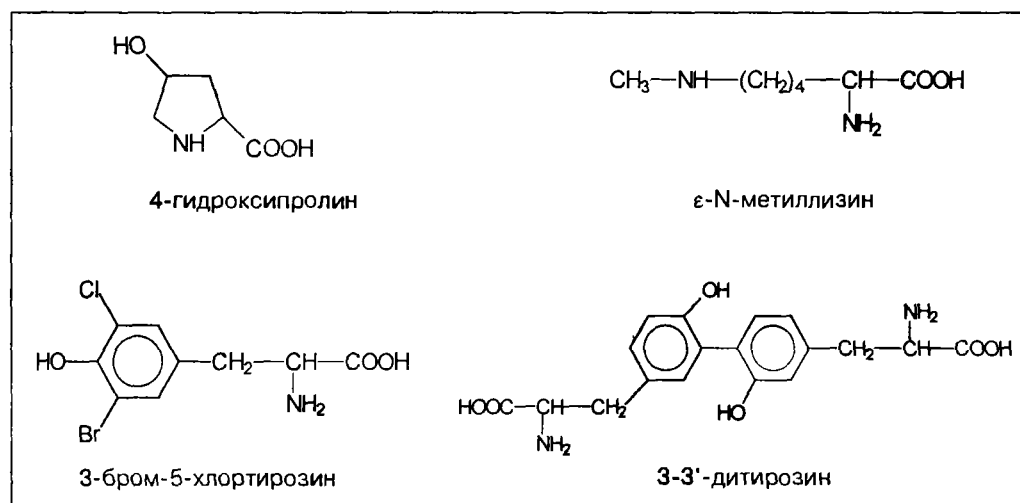
С-гидроксилирование, N-метилирование, С-алкилирование, ароматическое галогенирование (схема 4.1.4).

Кроме белковых аминокислот в различных организмах, как в связанном виде (но не в составе белков), так и в свободном состоянии обнаружено большое количество так называемых *непротеиногенных аминокислот*. Только в высших растениях их насчитывается более 200; много таких аминокислот продуцируется микроорганизмами, еще неизвестно сколько их будет

обнаружено в морских организмах, химический состав которых интенсивно изучается в последнее время и интерес к ним все возрастает.

Анализировать весь этот список аминокислот в настоящий момент не имеет смысла, но можно взглянуть на некоторые из них, чтобы увидеть структурное их разнообразие и соответственно разнообразие в химических и биологических свойствах. Если в протеиногенных аминокислотах олефиновые группы как бы запрещены, то здесь

Схема 4.1.4



они не единичны. Встречаются аминокислоты с малыми циклами, притом весьма напряженными; аминокислоты

с необычными гетероатомами, такими как йод и селен (табл. 4.1.2); разнообразен набор гетероциклических аминокислот.

Таблица 4.1.2.
Некоторые непротеиногенные аминокислоты.

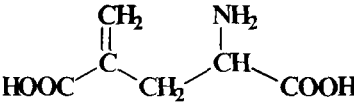
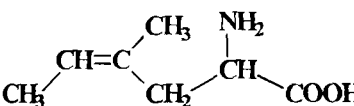
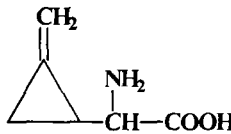
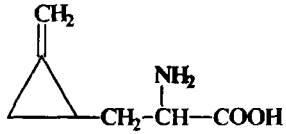
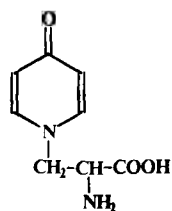
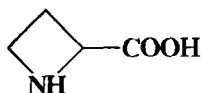
	γ-метилен-L-глутаминовая кислота (земляной орех, тюльпаны); мощный гипогликемический агент
	2-амино-4-метил-гекс-4-еновая кислота (<i>Hesculus californica</i>); мощный гипогликемический агент
	α-(метиленциклопропил)-глицин (<i>lithiseeds</i>); мощный гипогликемический агент
	Гипоглицин А (<i>Blighia sapida</i>)
	1-аминоциклопропанкарбоновая кислота (биологический источник этилена в растениях)

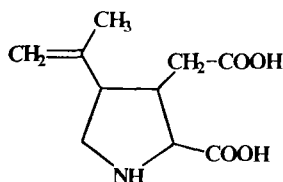
Таблица 4.1.2 (продолжение).



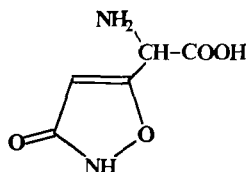
Мимозин (*Mimosa pudica*); агонист глутаматного рецептора



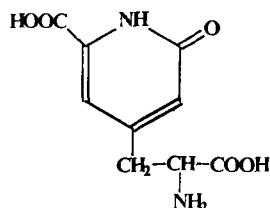
Азетидин-2-карбоновая кислота (*Liliaceae*); агонист глутаматного рецептора



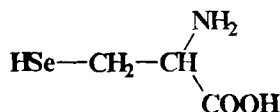
Каиновая кислота (из водоросли *Digneia simplex*); агонист глутаматного рецептора



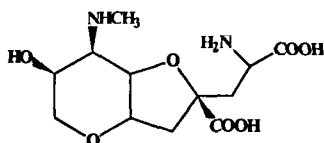
Иботеновая кислота (из мухомора, инсектицид)



Возбуждающая аминокислота из ядовитого гриба *Clitocybe acromelaga*



Селеноцистеин (активный центр ферментов типа глутатион пероксидазы)



Дисигербарин (*Dysiherbarine*); нейротоксин из морской губки *Dysidea herbacea*

В качестве нестандартных аминокислот следует отметить обнаруженные в некоторых случаях аминокислоты,

по принципиальной структуре соответствующие протеиногенным аминокислотам, но в отличие от последних,

имеющие D-конфигурацию. Эти аминокислоты, как правило, входят в состав полипептидных антибиотиков — там найдены D-валин, D-фенилаланин, D-цистеин (подробнее эти антибиотики

будут рассмотрены ниже, в разделе о полипептидах). D-Аминокислоты являются компонентами клеточных стенок многих бактерий — это D-аланин, D-глутамин.

4.2. Химические свойства α -аминокислот

Химические свойства α -аминокислот определяются, в самом общем случае, наличием у одного и того же атома углерода карбоксильной и аминной групп. Специфика боковых функциональных групп аминокислот определяет различия в их реакционной способности и индивидуальности каждой аминокислоты. Свойства боковых функциональных групп выходят на первый план в молекулах полипептидов и белков, т.е. после того, как аминная и карбоксильная группа свое дело сделали — образовали полиамидную цепочку.

Итак, химические свойства собственно аминокислотного фрагмента подразделяются на реакции аминов, реакции карбоновых кислот и свойства, обязанные взаимному их влиянию.

Карбоксильная группа проявляет себя в реакциях со щелочами — образуя карбоксилаты, со спиртами — образуя сложные эфиры, с аммиаком и аминами — образуя амиды кислот. α -аминокислоты достаточно легко декарбоксилируются при нагревании и при действии ферментов (схема 4.2.1). Эта реакция имеет важное физиологическое значение, поскольку ее реализация *in vivo* приводит к образованию соответствующих биогенных аминов,

выполняющих ряд специфических функций в живых организмах. При декарбоксилировании гистидина образуется гистамин, обладающий гормональным действием. В организме человека он находится в связанном виде, освобождается при воспалительных и аллергических реакциях, анафилактическом шоке, вызывает расширение капилляров, сокращение гладкой мускулатуры, резко повышает секрецию соляной кислоты в желудке.

Так же, реакцией декарбоксилирования, вместе с реакцией гидроксирования ароматического цикла, из триптофана образуется другой биогенный амин — серотонин. Он содержится у человека в клетках кишечника в тромбоцитах, в ядах кишечнорастворимых, моллюсков, членистоногих и земноводных, встречается в растениях (бананах, кофе, облепихе). Серотонин выполняет медиаторные функции в центральной и периферической нервной системах, влияет на тонус кровеносных сосудов, повышает стойкость капилляров, увеличивает количество тромбоцитов в крови (схема 4.2.2).

Аминогруппа аминокислот проявляет себя в реакциях с кислотами, образуя аммонийные соли, ацилируется

Схема 4.2.1

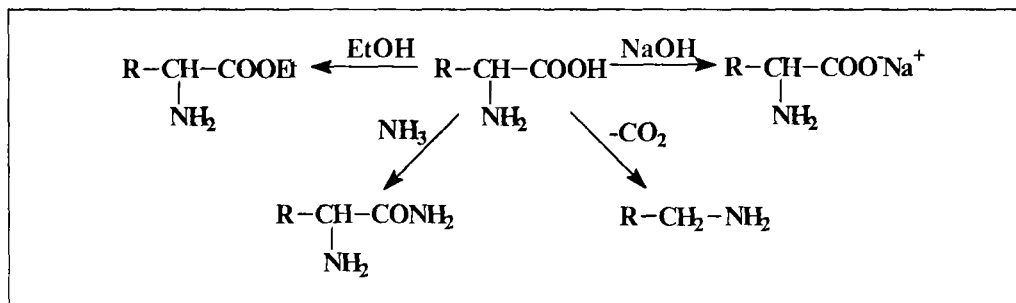
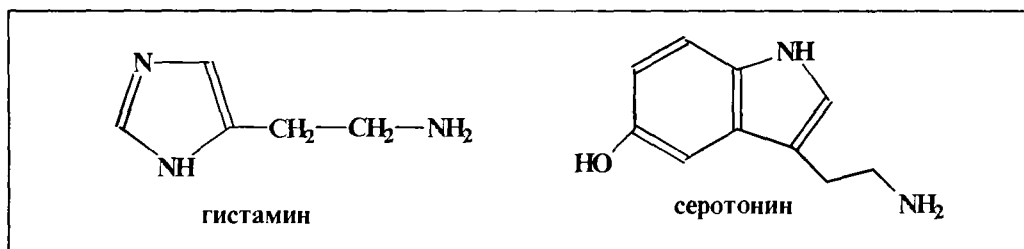


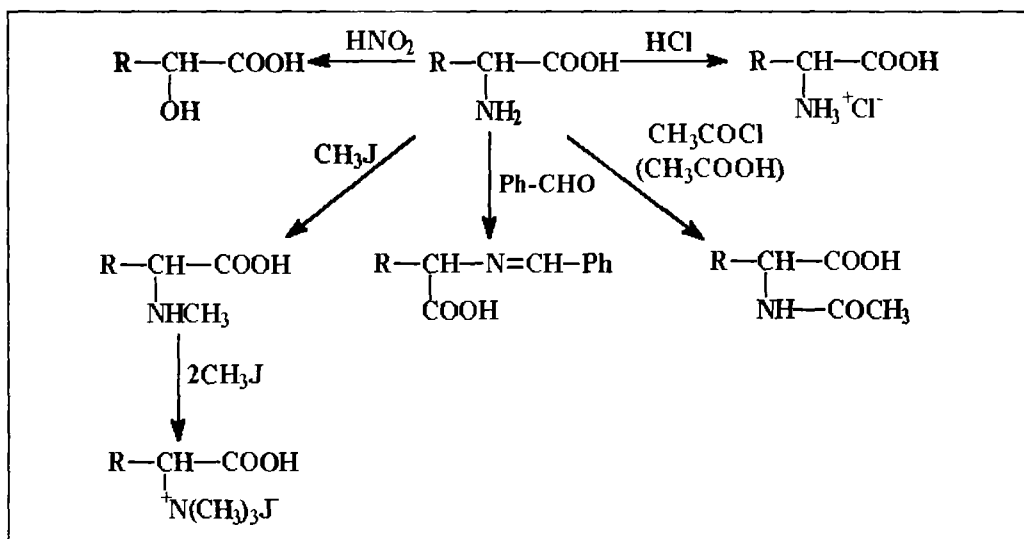
Схема 4.2.2



и алкилируется при взаимодействии с галогенангидридами и галогеналкилами, с альдегидами образует основания Шиффа, а с азотистой кислотой, как и

обычные первичные амины, образует соответствующие гидроксипроизводные, в данном случае оксикислоты (схема 4.2.3).

Схема 4.2.3



Одновременное участие аминогруппы и карбоксильной функции в химических реакциях достаточно разнообразно. α -Аминокислоты образуют комплексы с ионами многих двухвалентных металлов — эти комплексы построены с участием двух молекул аминокислот на один ион металла, при этом металл образует с лигандами связи двух типов: карбоксильная группа дает с металлом ионную связь, а аминогруппа участвует своей неподеленной электронной парой, координирующей на свободные орбитали металла (донорно-акцепторная связь), давая так называемые хелатные комплексы

(схема 4.2.4, металлы расположены в ряд по устойчивости комплексов).

Так как в молекуле аминокислоты присутствует одновременно и кислотная и основная функция, то безусловно взаимодействие между ними неминуемо — оно приводит к образованию внутренней соли (цвиттер-иона). Так как это соль слабой кислоты и слабого основания, то в водном растворе она будет легко гидролизоваться, т.е. система равновесная. В кристаллическом состоянии аминокислоты имеют чисто цвиттер-ионную структуру, отсюда высокие т.пл. этих веществ (схема 4.2.5).

Схема 4.2.4

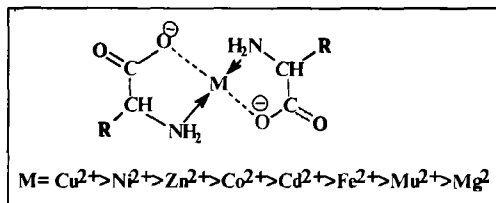
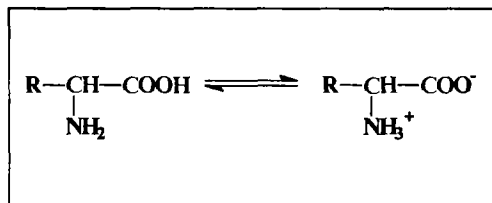


Схема 4.2.5

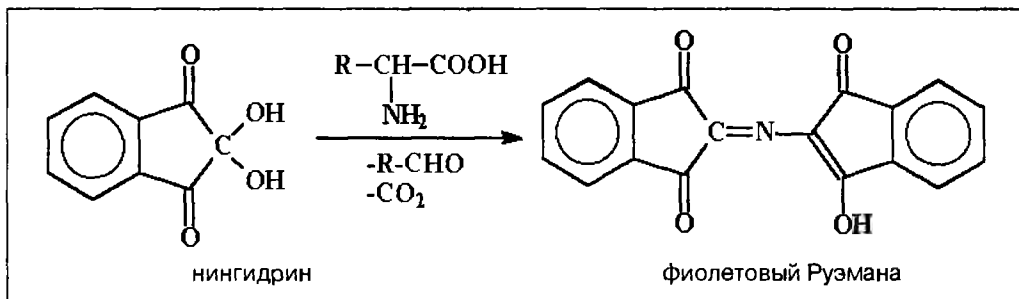


Нингидринная реакция имеет большое значение для обнаружения аминокислот при их качественном и количественном анализе. Большинство аминокислот реагирует с нингидрином, выделяя соответствующий альдегид, CO_2 и NH_3 , при этом раствор окрашивается в интенсивный сине-фиолетовый цвет ($\lambda_{max}=570$ нм), растворы оранжевого

цвета ($\lambda_{max}=440$ нм) дают только пролин и оксипролин. Схема реакции достаточно сложна и ее промежуточные стадии не совсем ясны, окрашенный продукт реакции носит название "фиолетовый Руэмана" (схема 4.2.6).

Дикетопиперазины образуются при нагревании свободных аминокислот, а лучше при нагревании их эфиров.

Схема 4.2.6



Продукт реакции можно определить по структуре — как производное гетероцикла пиперазина, по схеме реакции — как циклический двойной амид, поскольку образуется он взаимодействием аминогрупп с карбоксильными

функциями по схеме нуклеофильного замещения (схема 4.2.7).

Образование полиамидов α -аминокислот является разновидностью вышеописанной реакции образования дикепиперазинов, причем той

Схема 4.2.7

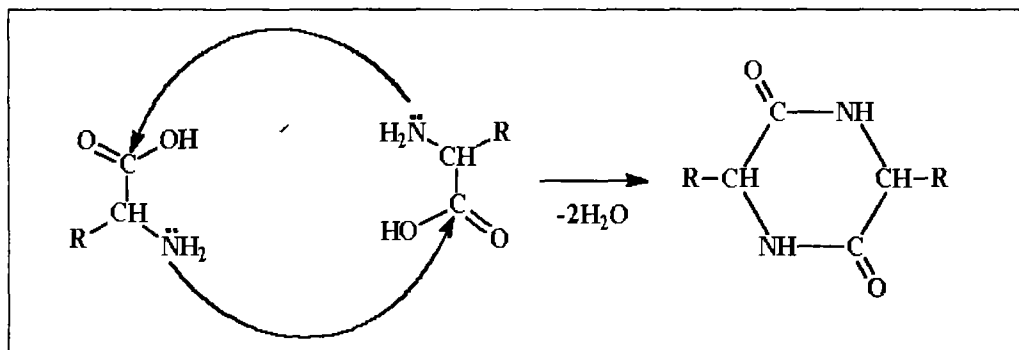
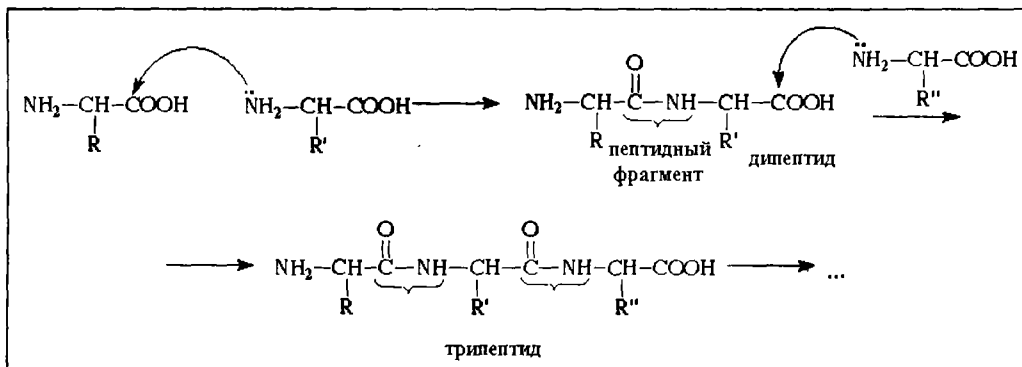


Схема 4.2.8



разновидностью, ради которой, наверное, Природа и создала этот класс соединений. Суть реакции заключается в нуклеофильной атаке аминной группы одной α-аминокислоты по карбоксильной группе второй α-аминокислоты, тогда как аминная группа второй аминокислоты последовательно атакует

карбоксильную группу третьей аминокислоты и т.д. (схема 4.2.8).

Результатом реакции является полиамид или (называемый применительно к химии белков и белковоподобных соединений) полипептид. Соответственно фрагмент -CO-NH- называют пептидным звеном или пептидной связью.

4.3. Биосинтез аминокислот

Синтез молекул α-аминокислот требует обязательного включения следующих этапов: а) процесса формирования углеродного скелета; б) фиксации азота с доведением его до состояния аминогруппы; в) введения специфических функциональных групп.

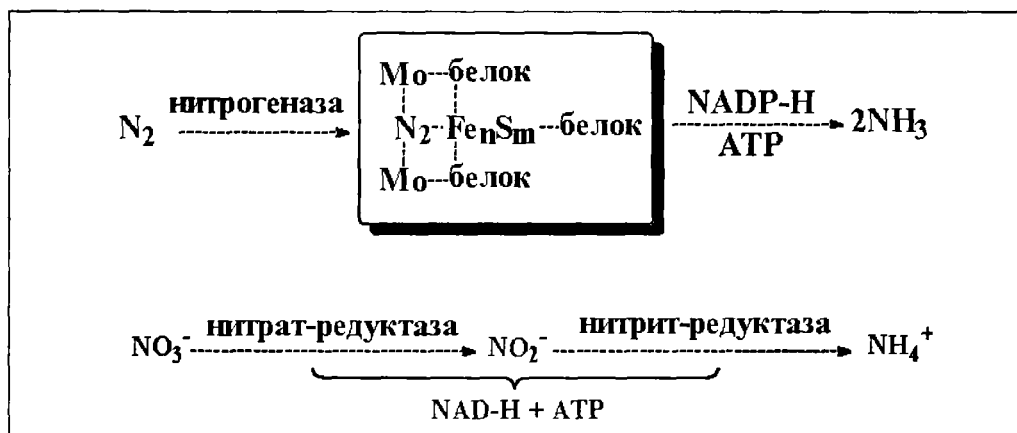
Нетрудно увидеть, анализируя материал предыдущего параграфа, что углеродные цепочки размера $\text{C}_3\text{-C}_4$ с карбоксильной группой образуются в ходе фотосинтеза (пировиноградная и щавелевоуксусная кислоты). Кроме того, из пировиноградной кислоты реакцией окислительного декарбоксилирования получается уксусная кислота, столь необходимая для биосинтеза α-аминокислот и широко используемая Природой в других биосинтетических схемах.

Азотофиксация столь же важный процесс в природе, что и фиксация углекислого газа, так как осуществляет переход неорганического инертного атмосферного азота в органические азотистые соединения — аминокислоты и белки, в первую очередь, а на

последующих этапах — в нуклеиновые основания, алкалоиды и др.

Растениями атмосферный азот не фиксируется и не усваивается. Эти функции выполняют прокариоты — бактерии рода *Rhizobium*, живущие симбиотрофно в корневых клетках растения-хозяина (бобовые растения, облепиха, ольха), свободно живущие бактерии типа *Klebsiella pneumoniae* и фотосинтезирующие сине-зеленые водоросли (цианобактерии). Фиксация азота сводится к поглощению его бактериями, где он связывается в виде комплекса ферментом нитрогеназой, осуществляющим поэтапное восстановление азота до аммиака. Нитрогеназа представляет собой сложный фермент, в состав которого входят несколько белковых молекул, связанных с достаточно большим количеством атомов сульфидной серы, атомами железа в виде кластеров — это мощная восстановительная система — и двумя атомами молибдена, выполняющими функцию комплексообразователя по отношению к азоту.

Схема 4.3.1



Второй путь усвоения азота осуществляется растениями, которые поглощают его в виде нитратов, т.е. в связанном виде — из почвы, где они образуются различными способами: либо это результат окисления аммиака, выделяющегося при разложении органических веществ; либо это соли азотной кислоты (селитры), содержащиеся в некоторых минералах; либо это окислы азота, образующиеся в результате атмосферных процессов. Восстановление нитратов до аммиака протекает в два этапа: сначала под действием нитрат-редуктазы образуются нитриты, которые на втором этапе нитрит-редуктазой восстанавливаются до аммиака (схема 4.3.1).

Следующий этап усвоения азота — это фиксация аммиака — реакции, которые приводят к образованию аминокислот. В основе этих процессов лежат реакции нуклеофильного присоединения аммиака по карбонильной группе α -кетоглutarовой кислоты с последующей дегидратацией α -аминоспирта и восстановления имина до глутаминовой кислоты.

Первые две стадии этой схемы (до образования имина) протекают легко и не нуждаются в стереоспецифичном катализе. Восстановление иминокислоты до аминокислоты строго стереоспецифично и контролируется соответствующим ферментом. Второй путь

ассимиляции аммиака основан на реакции нуклеофильного замещения в γ -карбоксильной группе глутаминовой кислоты, ведущей к образованию амида этой кислоты — аминокислоте глутамину. Настоящая реакция является основной по объему азота "перевозимого" в аминокислоты, хотя и представляет собой продолжение первого, вышеописанного пути усвоения азота по схеме "кетоглutarовая кислота плюс аммиак" (схема 4.3.2).

Высокая производительность этой реакции ассимиляции аммиака обязана ее циклическому характеру, так как глутамин далее участвует в биосинтезе других аминокислот, выполняя роль донора аминогруппы, при этом сам снова преобразуется в глутаминовую кислоту.

Схемы биосинтеза основных протеиногенных аминокислот достаточно многоступенчаты, но их можно свести к двум основным этапам — это формирование соответствующих окси- и оксокислот и аминирование последних до аминокислот. В качестве исходных при синтезе аминокислот, как правило, выступают C_2 - C_4 -окси- и оксокислоты, образующиеся в фотосинтетическом цикле Кальвина (схема 4.3.3).

Кислоты с большим количеством атомов углерода образуются из вышеуказанных присоединением к ним активированных C_2 -фрагментов, образующихся из пировиноградной кислоты

Схема 4.3.2

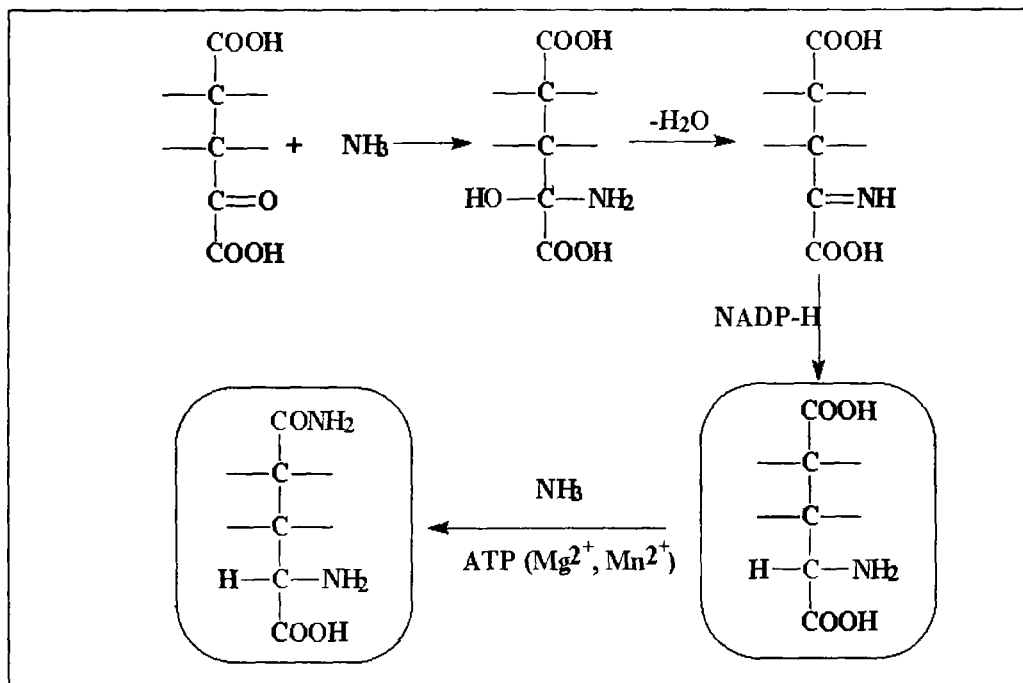
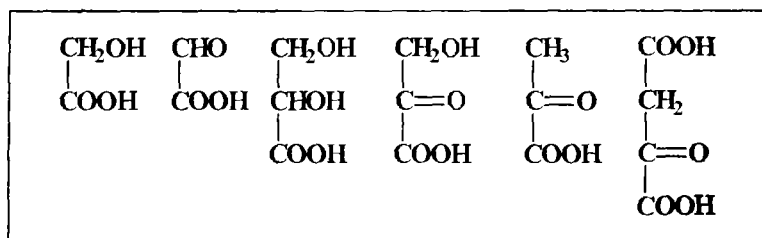


Схема 4.3.3



в условиях ферментативного катализа.

Пути биосинтеза конкретных аминокислот различаются деталями схемы и природой исходной окси- или оксокислоты. По этому последнему фактору аминокислоты подразделяются на аминокислоты, происходящие из пировиноградной кислоты — лейцин, изолейцин, валин, лизин, аланин; аминокислоты, происходящие из щавелевоуксусной кислоты — аспарагиновая кислота, аспарагин, треонин, метионин; аминокислоты, происходящие из 2-оксоглутаровой кислоты — аргинин, пролин, глутаминовая кислота, глутамин; аминокислоты, происходящие из продуктов

цикла Кальвина — глицин, серин, цистеин. Забегая немного вперед, включим сюда шикимовую кислоту (ключевое соединение в биосинтезе фенолосоединений), из которой образуются фенилаланин, тирозин, триптофан. Можно сказать, особняком стоит и биосинтез гистидина, который выпадает из общего комплекса реакций, ведущих к аминокислотам. Установлено, что предшественниками гистидина являются АТФ (!) и 5-фосфорибозил-1-пирофосфат, а сложная схема этого биосинтеза включает стадии деградации пуринового гетероцикла, формирования нового имидазольного фрагмента, а потом уже введения аминокислотного остатка.

4.4. Полипептиды

Полипептиды и белки (а белки являются полипептидами большой степени конденсации) очень широко распространены как в растительном, так и в животном мире — это обязательные компоненты любого живого организма. Их также отличает большое разнообразие. Провести четкую грань между полипептидами и белками нельзя, так как в природе найдены представители этого класса производных α -аминокислот практически сплошного спектра распределения по массе или по количеству аминокислотных остатков: от нескольких аминокислот (3-5) до нескольких десятков и даже сотен тысяч таких компонент в одной такой биополимерной молекуле. Разнообразие полипептидов можно подсчитать, исходя из того факта, что в их построении может участвовать (и обычно участвует) 20 аминокислот, которые могут соединяться между собой в любом порядке, в любом сочетании, с любой степенью повторяемости. Полипептидная цепь из 300 аминокислотных остатков на базе 20 протеногенных аминокислот может быть представлена 10^{350} структур. Это практически бесконечное число возможных изомеров. Отсюда и бесконечные возможности белковых молекул в плане полифункциональности их свойств, поэтому они и составляют основу всего живого.

В связи с вышесказанным, полипептидами условно считают те биополимеры на основе α -аминокислот, которые содержат до 100 аминокислотных остатков. В свою очередь, их подразделяют на низкомолекулярные полипептиды, содержащие до нескольких десятков аминокислотных остатков, и более высокомолекулярные. С другой стороны, все полипептиды можно разделить на две группы в соответствии с их структурными особенностями и вытекающими отсюда функциональными особенностями.

Первая группа — это пептиды, структура которых типична для белка — линейная цепочка, аминокислоты

L-ряда, α -амидная связь. Эти полипептиды — прерогатива животных организмов, наибольший интерес среди них представляют полипептиды, обладающие гормональной активностью.

Нейрогипофизные гормоны позвоночных представлены полипептидами из 9 аминокислот с дисульфидным мостиком между первым и шестым остатками цистеина, тогда как аминокислоты в положениях 3, 4 и 8 варьируют в зависимости от природы источника (*схема 4.4.1*).

К пептидным гормонам относятся: инсулин, продуцируемый поджелудочной железой, регулирующий метаболизм углеводов, жиров и белков, содержащий 51 аминокислотный остаток; секретин, вырабатываемый в желудочно-кишечном тракте, определяющий секреторную функцию желудочно-кишечного тракта, содержащий 21 аминокислотный остаток; в передней доле гипофиза вырабатываются адренокортикотропин (34 аминокислоты), контролирующей активность коры надпочечников, пролактин (198 аминокислот), влияющий на рост грудных желез и секрецию молока; в задней доле гипофиза вырабатываются вазопрессин (9 аминокислот), действующий как диуретик и сосудосуживающее, и окситоцин (9 аминокислот), стимулирующий сокращение гладкой мускулатуры. Это только иллюстративный перечень гормонов пептидной структуры — их значительно больше, многие из них еще изучены не полностью, как в плане строения, так и функциональности. Особенно важно и проблематично исследование связи их строения с активностью. Данные по связи структура — активность позволяют иногда получать синтетические полипептиды с активностью, превосходящей природные. Так, варьируя аминокислотный состав нейрогипофизных гормонов (*схема 4.4.1*) было получено около 200 аналогов, из которых один, [4-Thr]-окситоцин оказался высокоактивным.

Схема 4.4.1

$\begin{array}{c} \text{S} \text{-----} \text{S} \\ \qquad \qquad \\ \text{Cys-Tyr-Ile-Ser-Asn-Cys-Pro-Glu-Gly-NH}_2 \end{array}$	глумитоцин	Хрящевые рыбы
$\begin{array}{c} \text{S} \text{-----} \text{S} \\ \qquad \qquad \\ \text{Cys-Tyr-Ile-Ser-Asn-Cys-Pro-Ile-Gly-NH}_2 \end{array}$	изотоцин	Костистые рыбы
$\begin{array}{c} \text{S} \text{-----} \text{S} \\ \qquad \qquad \\ \text{Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Ile-Gly-NH}_2 \end{array}$	мезотоцин	Земноводные
$\begin{array}{c} \text{S} \text{-----} \text{S} \\ \qquad \qquad \\ \text{Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH}_2 \end{array}$	вазопрессин	Млекопитающие
$\begin{array}{c} \text{S} \text{-----} \text{S} \\ \qquad \qquad \\ \text{Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH}_2 \end{array}$	окситоцин	

Некоторые низкомолекулярные пептиды широко распространены в нервных тканях теплокровных и обладают активностью по отношению к этим тканям. Из мозга млекопитающих в 1975 г. были

выделены два пептида, обладающих наркотическим действием, но в отличие от морфия и подобных ему соединений, не обладающие эффектом привыкания, энкефалины (схема 4.4.2).

Схема 4.4.2

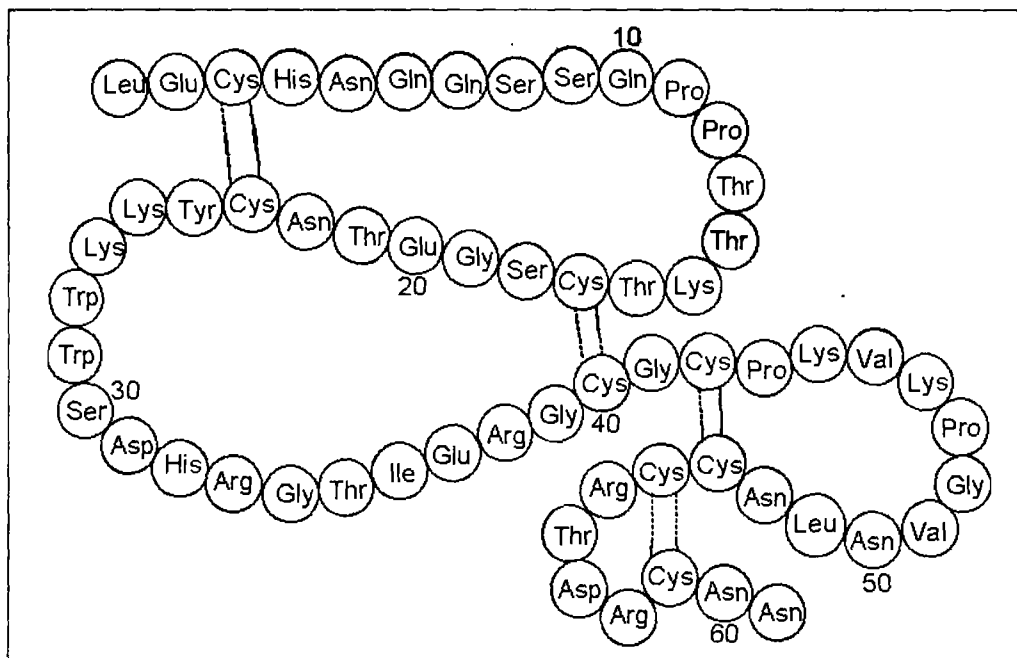
$\text{NH}_2\text{-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-COOH}$	лейцин-энкефалин
$\text{NH}_2\text{-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-COOH}$	метионин-энкефалин

Впоследствии из тканей гипофиза и гипоталамуса млекопитающих были выделены и другие полипептиды с аналогичной физиологической активностью. Такие полипептиды, как природные, так и синтетические, получили название опиоидные полипептиды. Все они характеризуются присутствием остатка энкефалина в N-концевой области цепи. Их действие обусловлено способностью связываться с опиатными рецепторами организма вследствие сходности пространственного строения энкефалинового фрагмента и морфина (алкалоида опиумного мака).

Большую группу биологически активных белковоподобных полипептидов представляют нейротоксины некоторых животных. Обычно это смеси нескольких

полипептидов близкой структуры. Нейротоксины низших морских червей (*Nemertini*) представлены четырьмя полипептидами со средней молекулярной массой ≈ 6.000 . Нейротоксины скорпиона являются смесью нескольких полипептидов с молекулярной массой от 4.000 до 7.000 и количеством аминокислотных остатков от 33 до 67. Нейротоксины яда змей представлены также смесью полипептидов: основными в яде кобры среднеазиатской являются нейротоксин-I ($M_r \approx 8.000$) и нейротоксин-II ($M_r \approx 7.000$), содержащие соответственно 73 и 61 аминокислотных остатка. Следует отметить высокую токсичность последних: LD_{50} (мг/кг, мыши) равно 0,01 для яда морской змеи, 0,04 — тигровой змеи, 0,08 — гадюки.

Схема 4.4.3



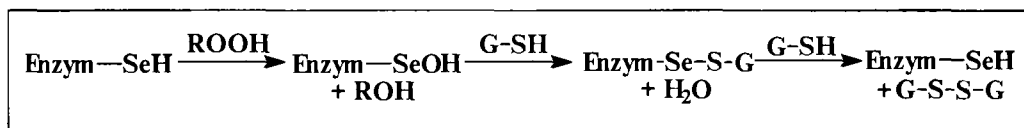
Общим и любопытным структурным фактом для всех вышеописанных полипептидов нейротоксинов является наличие в их молекулярных структурах, как правило, 8 цистеиновых аминокислот, что соответствует 4 дисульфидным мостикам, и только нейротоксин-I (яд кобры) содержит пять таких мостиков (схема 4.4.3).

Яды таких хорошо известных насекомых, как пчелы и осы, (многими из нас испытанные на себе) представляют собой довольно сложные смеси различных веществ, и в качестве основных активных компонентов также содержат полипептиды. Мелиттин — основной компонент яда пчелы медоносной (его содержание достигает 50%) состоит из 26 аминокислотных остатков. В отличие от предыдущих групп нейротоксинов, его молекула не содержит цистеина вообще. Кроме мелиттина, следует отметить MCD-пептид (22 аминокислоты) и апамин (18 аминокислот) — молекулы этих полипептидов содержат по 4 цистеиновых остатка, т.е. по два дисульфидных мостика (схема 4.4.4).

Каждый из этих полипептидов обладает различной физиологической активностью: мелиттин является ионофором, вызывает прямой гемолиз тучных клеток, очень эффективный детергент, обладает ганглиоблокирующим действием; MCD-пептид дегранулирует тучные клетки, высвобождает гистамин из них, его противовоспалительный эффект в 100 раз превышает действие гидрокортизона; апамин действует на Ca^{2+} - и K^{+} -зависимые каналы нервной системы, под его действием усиливаются моносинаптические разгибательные и полисинаптические сгибательные рефлексы, т.е. широта спектра физиологического действия яда пчелы обусловлена разнообразием его полипептидного состава.

Вторая группа полипептидов, как уже указывалось, представляет собой группу различных по структуре соединений полипептидной природы с нетипичными для белков структурными особенностями. Такими особенностями в разных случаях могут быть: образование пептидной (амидной) связи с участием

Схема 4.4.6

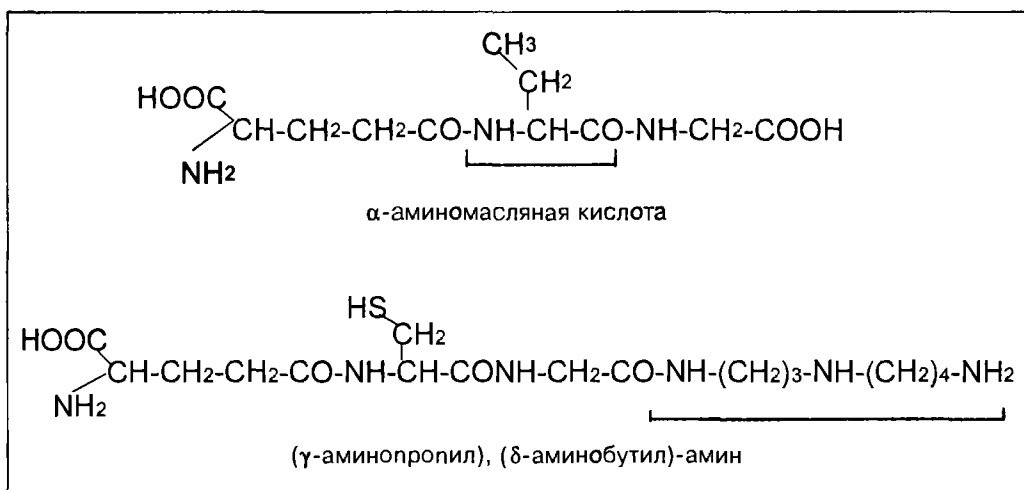


глутатион пероксидазы (молекулярная масса каждого из его четырех полипептидных фрагментов ≈ 20000 Д) входит аминокислота селеноцистеин (один остаток на один полипептид), которая играет роль каталитического центра вышеописанной реакции, так как селенольная функция окисляется легче тиольной. В соответствии с этим, схема реакции детоксикации гидроперекисей приобретает несколько иной вид (схема 4.4.6).

Эти данные показывают, почему селен является необходимым элементом в питании млекопитающих, и человека в том числе.

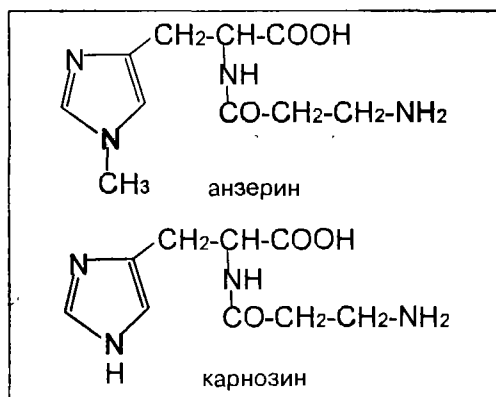
Некоторые другие γ -глутамильные пептиды представлены на схеме 4.4.7: офтальмовая кислота, содержащая небелковую аминокислоту (α -аминомасляную); из *E. coli* выделен глутатионил-спермидин, содержащий полиаминный фрагмент, участвующий в процессах роста и метаболизма нуклеиновых кислот.

Схема 4.4.7



Фрагмент β -аланина входит в состав биологически активных дипептидов анзерина и карнозина (схема 4.4.8), которые в большом количестве содержатся в мозгу и скелетных мышцах большинства позвоночных. Анзерин обладает антидиуретическим действием, недостаток его в организме обуславливает развитие несахарного диабета; карнозин является предшественником анзерина — он стимулирует образование АТФ, увеличивает эффективность катионного (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) транспорта.

Схема 4.4.8



Появление различных аминокислот небелковой природы — явление в живой природе довольно частое, и часто даже несколько неожиданное по структурной модификации и по своим свойствам. Приведем лишь несколько примеров такого типа (табл. 4.4.1).

В заключение этого раздела надо отметить, что такие хорошо известные антибиотики, как пенициллин и цефалоспорины, в природном исполнении (имеется широкая серия их полусинтетических производных) также относятся к мини-пептидам с фрагментом β-аминокислоты

Таблица 4.4.1.
Некоторые небелковые пептиды.

$ \begin{array}{c} \text{Ph} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{HOOC}-\text{CH}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}-\text{CONH}-\text{CH}-\text{CONH}-\text{CH}-\text{C}=\text{O} \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{NH} \qquad \qquad \qquad \text{NH} \qquad \qquad \qquad \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \qquad \qquad \qquad \text{H} \\ \qquad \qquad \qquad \\ (\text{CH}_2)_3 \qquad \qquad \qquad \text{NH}_2=\text{NH} \\ \\ \text{CH} \end{array} $ уреидная связь альдегидная группа	Антипаин (из микроорганизмов); ингибитор протеаз
$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{HOOC}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{N} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{NH}_2 \qquad \qquad \qquad \text{Cyclopentyl} \end{array} $ α-гидразинокислота (1-амино-D-пролин)	Линагин (блокатор ферментативной системы, регулируемой пиридоксалем за счет переноса D-аминокислоты)
$ \begin{array}{c} \text{дiazогруппа} \\ \begin{array}{cc} \text{CHN}_2 & \text{CHN}_2 \\ & \\ \text{C=O} & \text{C=O} \\ & \\ (\text{CH}_2)_2 & (\text{CH}_2)_2 \end{array} \\ \text{HOOC}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}-\text{CONH}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{NH}_2 \qquad \qquad \qquad \text{NH}_2 \end{array} $	Диазомицин
$ \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{HOOC}-\text{Ala}-\text{Ala}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-\text{S}=\text{N}-\text{P}(\text{OH})_2 \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{NH}_2 \qquad \qquad \qquad \text{O} \qquad \qquad \qquad \text{CH}_3 \qquad \qquad \qquad \text{OH} \end{array} $ сульфоксиминофосфатный фрагмент	Ингибитор глутамин-синтетазы (ингибитор микробного роста).
$ \begin{array}{c} \text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}-\text{C}-\text{O}-\text{Cyclohexyl} \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{NH}_2 \qquad \qquad \qquad \text{Furyl} \qquad \qquad \qquad \text{O} \end{array} $ α-фурилглицин	В 16500 раз слаще сахарозы.

Таблица 4.4.1 (продолжение).

$\text{HOOC}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\underset{\text{CO}-\text{N}}{\text{CH}}-\underset{\text{COOH}}{\text{CH}}-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ D-	Пенициллин N
$\text{HOOC}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\underset{\text{CO}-\text{N}}{\text{CH}}-\underset{\text{COOH}}{\text{CH}}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCOCCH}_3$ D-	Цефалоспорин C
$\text{HOOC}-\underset{\text{HO}-\text{CH}}{\text{CH}}-\text{NH}-\text{CO}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_2-\underset{\text{CH}_2-\text{NH}}{\text{C}}(\text{OH})-\text{CO}$ D-	Токсин "греческого огня" выделен из бактерий <i>Pseudomonas tobaci</i>
$\text{HOOC}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{X})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_2-\underset{\text{Ph}}{\text{CH}}-\text{COOH}$ D- X = O, NOH, $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ D-	Нокардицин (из <i>Nocardia uniformis</i>) широкий спектр активности против грам-отрицательных бактерий

в виде β-лактамного цикла. Впоследствии были найдены и другие антибиотики,

содержащие (наряду с α-аминокислотами) β-лактамный фрагмент.

4.5. Дикетопиперазины

Этот класс мини-пептидов — один из наиболее широко распространенных в природе. Следует подразделять дикетопиперазины, которые являются истинно природными соединениями, так как образуются в метаболических процессах, и дикетопиперазины, которые образуются из пептидов и белков как при ферментативном или химическом гидролизе, так и при термоллизе. Общая их структура и принципиальные реакции образования были приведены в разделе 4.2.

Достаточно много таких соединений выделено из различных микроорганизмов, включая и морские организмы. Интересно, что среди этих циклопептидов имеется значительное количество производных L-пролина (схема 4.5.1).

Как и в случае линейных мини-пептидов, в ряду дикетопиперазинов немало примеров образования циклодимера из модифицированных (т.е. небелковых) аминокислот. Имеют место достаточно разнообразные реакции их модификации: гидроксирование,

Схема 4.5.1

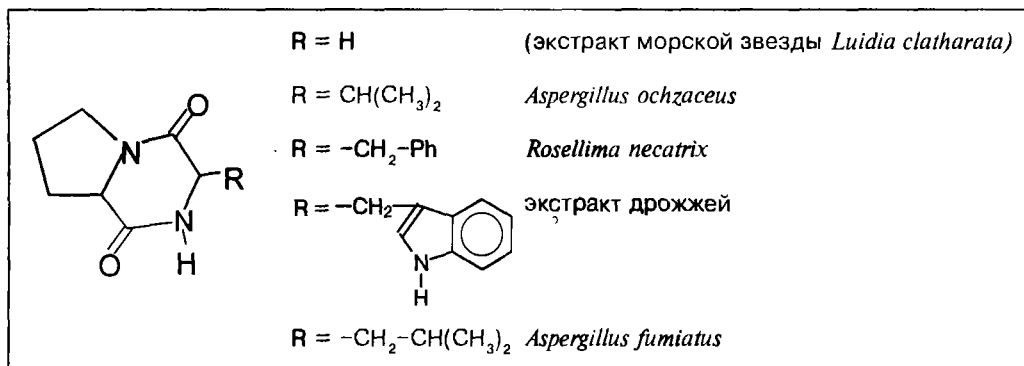
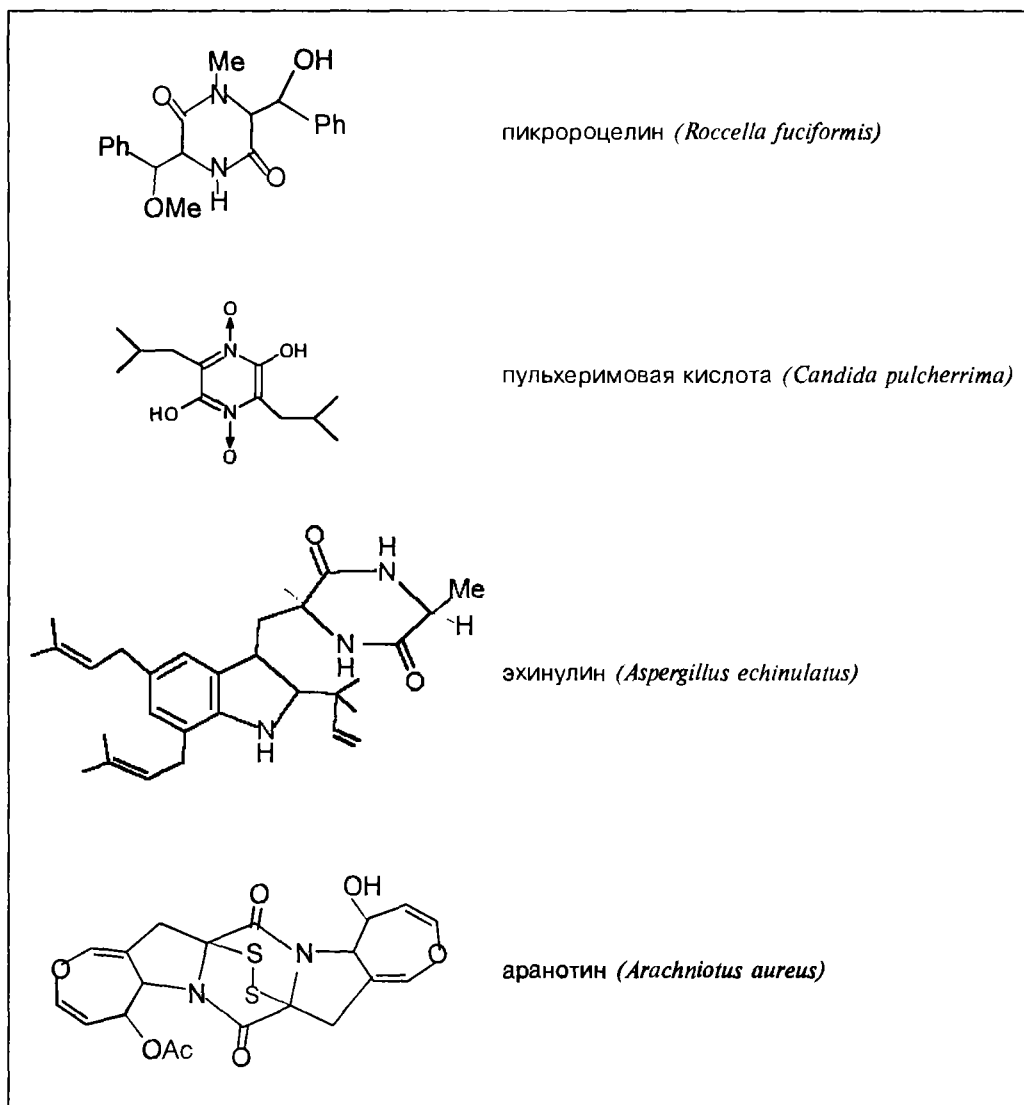


Схема 4.5.2



N-метилирование, дегидрирование, окисление, N-гидроксилирование, N-оксидирование и даже галогенирование. Кроме того, в ряде случаев отмечено участие аминокислот D-конфигурации.

Отдельной группой представлены дикетопиперазины триптофана, ароматическое кольцо которых часто имеет изопренильный радикал (ахинулин).

Последняя группа этого класса полипептидов — дикетопиперазины с мостиковой серой, как правило дисульфидной (аранотин). Некоторые представители дисульфидных дикетопиперазинов обладают разнообразной биологической активностью: антигрибковой, антибактериальной, антивирусной и противоопухолевой (схема 4.5.2).

4.6. Циклопептиды

Циклопептиды представляют собой группу природных соединений, как правило, построенных из протеиногенных α -аминокислот по тому же принципу, что и линейные полипептиды, т.е. обладающих специфичными амидными (пептидными) связями. Отклонением от белкового подобия можно считать включение в эти цепочки, замкнутые в макроциклы, α -аминокислот D-конфигурации и модифицированных L- α -аминокислот. В основном, их источниками являются грибы и различные микроорганизмы. Циклопептиды весьма разнообразны по биологической активности — это антибиотики, токсины и регуляторы транспорта ионов. При

этом их биологические свойства, в какой-то мере, связаны с размером цикла. В зависимости от величины циклопептидов (другими словами, от количества аминокислотных остатков, их составляющих), мы и анализируем этот класс соединений.

Как уже упоминалось выше, существуют минимально возможные циклопептиды — дикетопиперазины, образованные взаимодействием двух аминокислот. Они были выделены в отдельный класс, т.к. имеют достаточно специфичную структуру.

Циклопептиды, составленные из трех аминокислотных остатков, вроде бы в природе не найдены. Очень редки

Схема 4.6.1

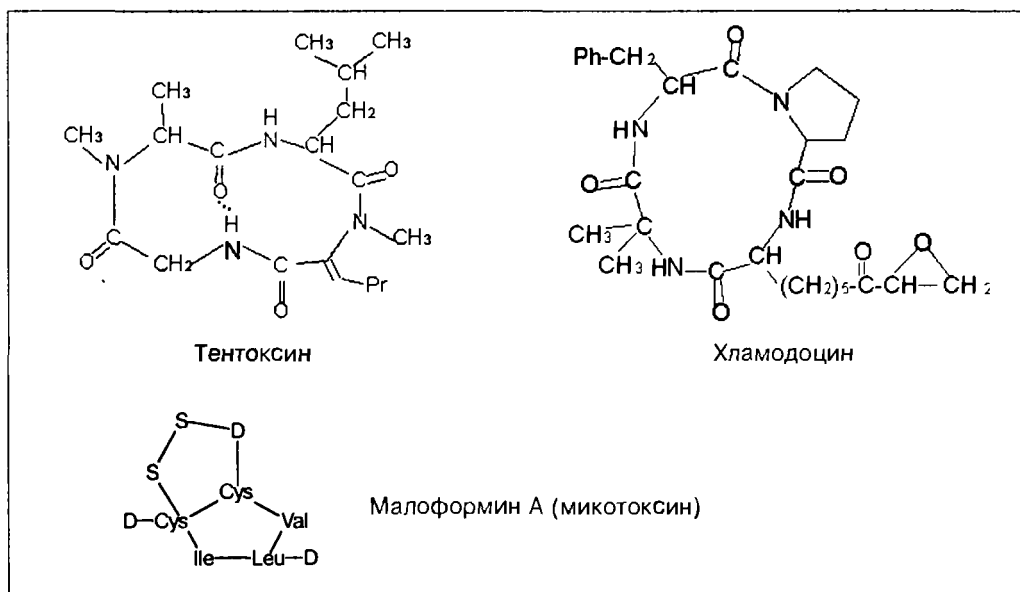
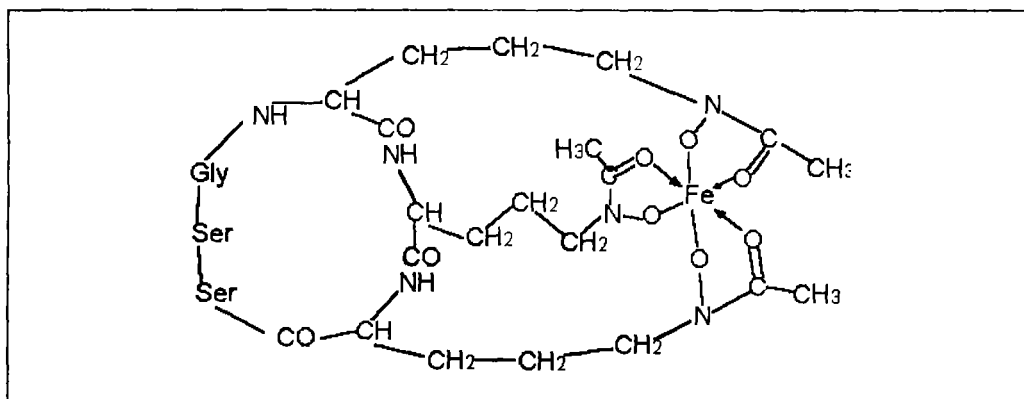


Схема 4.6.2



в природе и циклотетрапептиды, но они все же обнаружены и охарактеризованы (схема 4.6.1). Тентоксин (фитотоксин грибов) и хламодоксин (эффективный цитотоксический агент) — типичные представители этой группы — характеризуются необычными аминокислотными остатками: их молекулярная структура отличается конформационной жесткостью цикла и не меняется при переходе из кристаллического состояния в растворы, что, очевидно, обязано относительно малому размеру циклов, гидрофобности радикалов аминокислот и водородным связям между амидными фрагментами ($>C=O \cdots H-N<$).

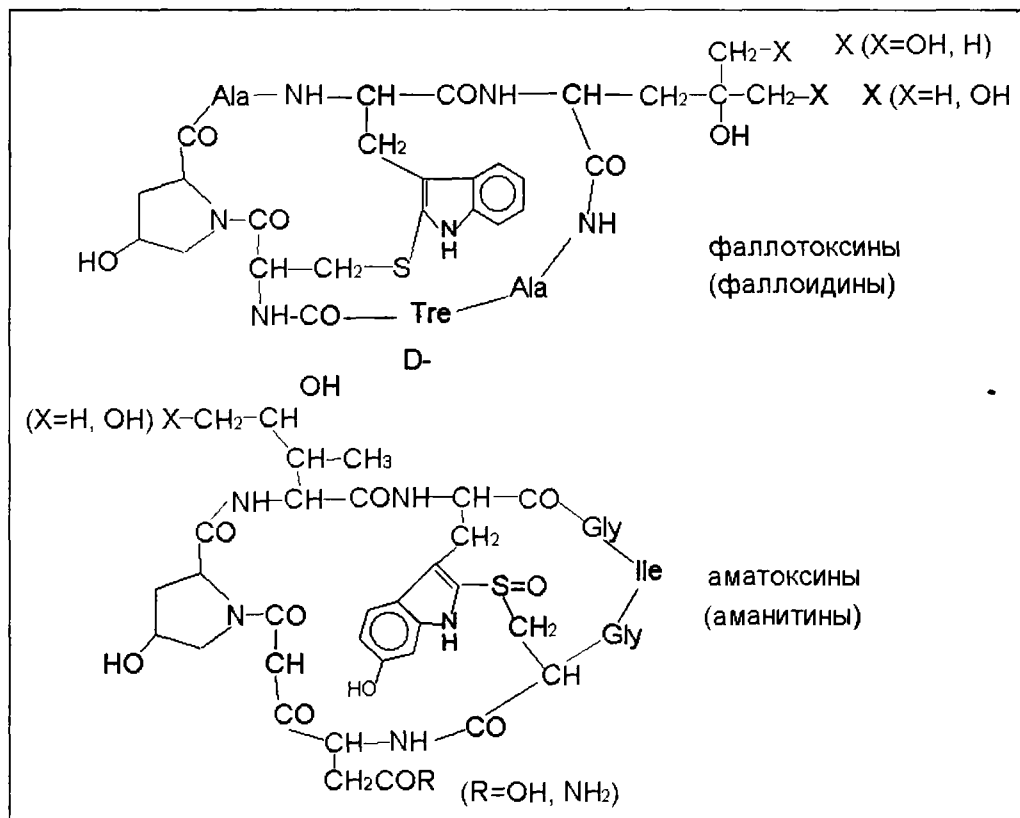
Циклические пентапептиды представлены семействами малоформины, виомицина, туберактиномицина и капреомицина. Некоторые представители этого ряда получили клиническое применение для лечения туберкулеза. В ряду циклических гексапептидов наиболее изучена группа железосодержащих метаболитов класса сидерохромов. На примере феррихрома показано, что он является важным фактором микробного роста. В молекуле этого циклопептида имеется три остатка орнитина, ацилированных и гидроксильных по δ -аминогруппе — именно эти функционализированные остатки комплексуются с ионом трехвалентного железа (схема 4.6.2). В отсутствие последнего свободный пептид может

комплексоваться с другими трехзарядными катионами (Al^{3+} , Ga^{3+} , ...).

Исследование смертельно ядовитого зеленого гриба *Amanita phalloides*, которое велось около 45 лет, привело к открытию его ядовитых действующих начал. Эти компоненты подразделяются на две группы циклопептидов: гептапептиды (под названием фаллотоксины) и октапептиды (под названием аматоксины). Эти циклопептиды имеют сульфидный (сульфоксидный) мостик и потому могут быть классифицированы как бициклические полипептиды. Оба пептида имеют ряд гидроксильных аминокислот (оксипролин, окситриптофан, оксильцин и оксиизолейцин) — предполагают, что именно их присутствие связано с токсическим действием (схема 4.6.3).

Интересно, что из этих же грибов был выделен другой циклополипептид антамид — это уже декапептид, который не только не обладает токсическим эффектом, а действует как анти-токсин по отношению к токсинам этого же гриба. Все дело, конечно же, в количестве различных циклопептидов и в их селективности — установлено, что фаллотоксины повреждают мембраны клеток печени, а аматоксин связывают РНК-полимеразу, действие же антитоксина антамиды сводится к предотвращению накопления токсина в печени, т.е. он нейтрализует действие лишь одной группы токсинов. Но

Схема 4.6.3

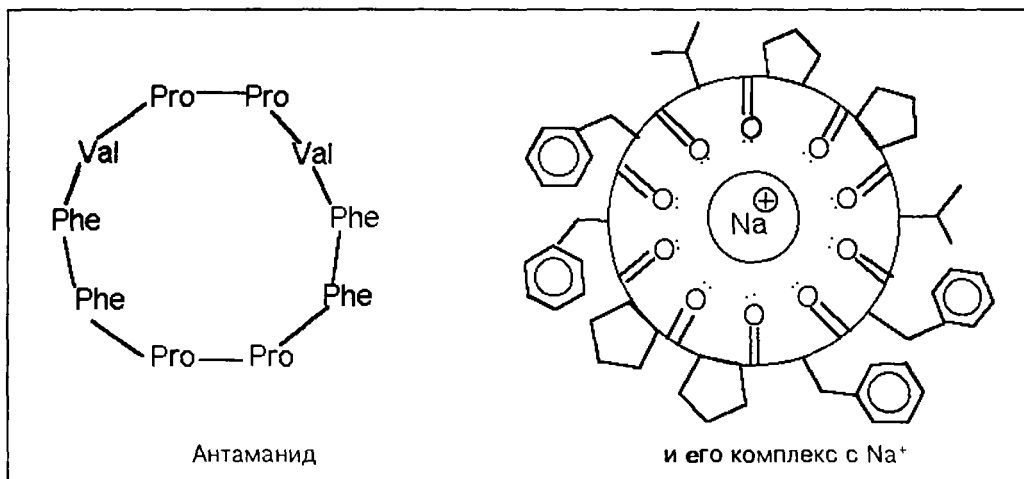


более интересное свойство антаманида, состав которого представлен классическими протеиногенными аминокислотами и структура лишена каких-либо небелковых излишеств, заключается в его способности образовывать комплексы с ионами щелочных металлов — комплексы типа “гость-хозяин” (схема 4.6.4). Так называются комплексы, в которых ион металла включен внутрь какой-либо циклической или полициклической органической молекулы. Ион прочно удерживается в полости молекулы электростатическим взаимодействием $\text{M}^+ \dots \text{O}^- = \text{C} <$, если карбонильные группы $\text{C}=\text{O}$ направлены внутрь цикла, а боковые радикалы аминокислотных остатков — наружу. Такая ситуация обычно имеет место в органическом растворителе, в липидной среде. Если же комплекс по какой-либо причине окажется в водной среде,

то произойдет высвобождение иона металла из полости по причине изменения конформации молекулы циклопептида вследствие гидрофобности радикалов аминокислотных остатков — они перейдут внутрь цикла за счет разрешенных вращательных переходов σ -связей $\equiv \text{C}-\text{C} \equiv$ и $\equiv \text{C}-\text{N} <$ и как бы вытолкнут ион металла в раствор, который к тому же является гидрофильным по своей тенденции.

Открытие таких комплексов в природной химии, очевидно, сыграло свою роль (возможно даже решающую) в иницировании соответствующих исследований в классической синтетической органической химии и привело к разработке целого направления — химии краун-эфиров, их комплексов с металлами и каталитического действия на базе этого феномена. По крайней мере, если первые синтетические

Схема 4.6.4



комплексы краун-эфиров с катионами металлов описаны в 1967 году, то комплекс

железа с циклическим гексапептидом (феррихром) выделен на 25 лет раньше.

4.7. Депсипептиды

Циклополипептиды, в которых одна или несколько аминокислот заменены на оксикислоты (следовательно, наряду с пептидными связями, в молекулах появляются и сложноэфирные функции) называются циклическими гетеродетными пептидами или депсипептидами.

Циклические депсипептиды можно разделить на две группы: циклы с регулярно чередующимися пептидными и сложноэфирными фрагментами и нерегулярно построенные депсипептиды.

Валиномицин относится к первой группе и является интереснейшим представителем депсипептидов. Как и вышеописанный антаманид, но в значительной степени более эффективно и универсально, этот гетероциклопептид связывает ионы металлов (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}), а также молекулы биогенных аминов (возможно, что в аммонийном состоянии, так как комплексуются все-таки катионы). Молекула валиномицина построена из 12 фрагментов, из которых 6 представлены аминокислотой валином (три L-изомера и три D-изомера) и шестью фрагментами

α -оксикислот (три остатка L-молочной кислоты и три остатка D- α -гидрокси-изовалериановой кислоты). Молекула обладает прекрасными конформационными возможностями: показано, что в растворе она существует в виде равновесной смеси трех конформеров, что очевидно и объясняет разнообразие ее комплексообразующих способностей, так как каждая конформация будет характеризоваться своим размером полости и координацией карбонильных групп внутри нее. По данным рентгеноструктурного анализа, комплексообразование валиномицина с катионами металлов, как и в случае антаманида (схема 4.7.1), происходит вследствие электростатического связывающего взаимодействия положительно заряженных ионов с избыточной электронной плотностью на карбонильных кислородах (в данном случае, сложноэфирных групп).

В липофильных растворителях карбонильные группы ориентированы внутрь цикла, а липофильные радикалы аминокислот и оксикислот формируют внешнюю его оболочку. При переходе

Схема 4.7.1

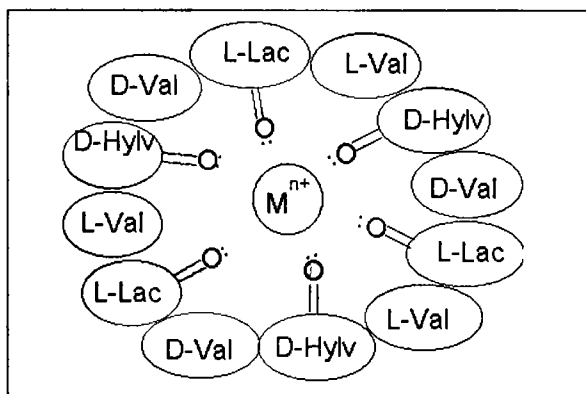
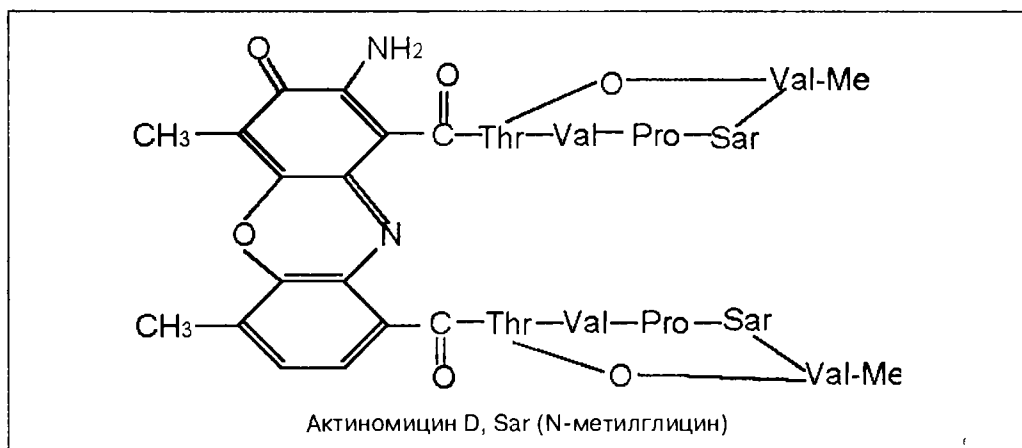


Схема 4.7.2



такого комплекса в гидрофильную среду, используя конформационную лабильность, углеводородные радикалы уходят внутрь цикла, и тем самым высвобождают катион в среду. Таким образом осуществляется транспорт катионных частиц с помощью валиномицина и родственных ему депептидов через липидные барьеры (мембраны). Установлено, например, что в липидной сфере комплекс валиномицина с K^+ значительно устойчивее натриевого, что обеспечивает избирательность транспорта калия с участием этого ионофора.

Наиболее типичным случаем нерегулярных депептидов является группа

актиномицинов, молекулы которых состоят из двух циклопептидных циклов, связанных между собой феноксазиновым фрагментом. Роль оксикислот здесь выполняет молекула треонина, образуя сложную эфирную связь, взаимодействуя своей спиртовой группой с карбоксилем N-метилвалина (схема 4.7.2). Актиномицины являются мощными ингибиторами ДНК-зависимого синтеза РНК, что применяется в клинике при лечении некоторых видов опухолей. Следует отметить широкий спектр биологического действия депептидов — они обладают антибиотической, противоопухолевой, инсектицидной и др. активностями.

4.8. Белки

Белки или протеины — наиболее важные производные α -аминокислот, а с позиции их биологических свойств и особого положения в живой природе, белки представляют собой отдельный класс природных соединений, причем очень важный класс. Но учитывая их биологическую значимость и высокую молекулярную массу (от 10^4 до 10^7 kD), можно считать белковые соединения все-таки прерогативой биохимических и биофизических исследований. Поэтому здесь мы коснемся только их химической части: рассмотрим белки как производные α -аминокислот, т.е. как полипептиды высокой степени поликонденсации.

История исследований белков, по сравнению с другими классами природных соединений, наиболее богата событиями и открытиями, поскольку эти вещества вездесущи в живой природе, очень многообразны и наиболее сложны по структуре. Кроме того, их сложность и большие молекулярные размеры сочетаются с низкой устойчивостью и трудностью индивидуального выделения. Но к настоящему времени многие барьеры на этом пути преодолены. Достаточно быстро и надежно хроматографически определяется аминокислотный состав белков и последовательность их соединения между собой; рентгеноструктурный анализ позволяет установить пространственную структуру тех белковых молекул, которые удается получить в виде кристаллов; различными вариантами метода ЯМР успешно исследуется поведение белков в растворах, в процессах комплексообразования, т.е. в ситуации, близкой к той, которая имеет место в живой клетке. В настоящее время принято различать четыре структурных уровня в архитектуре белковых молекул: первичная, вторичная, третичная и четвертичная структуры белков.

Первичная структура белков.

Под первичной структурой белковой молекулы подразумевается знание

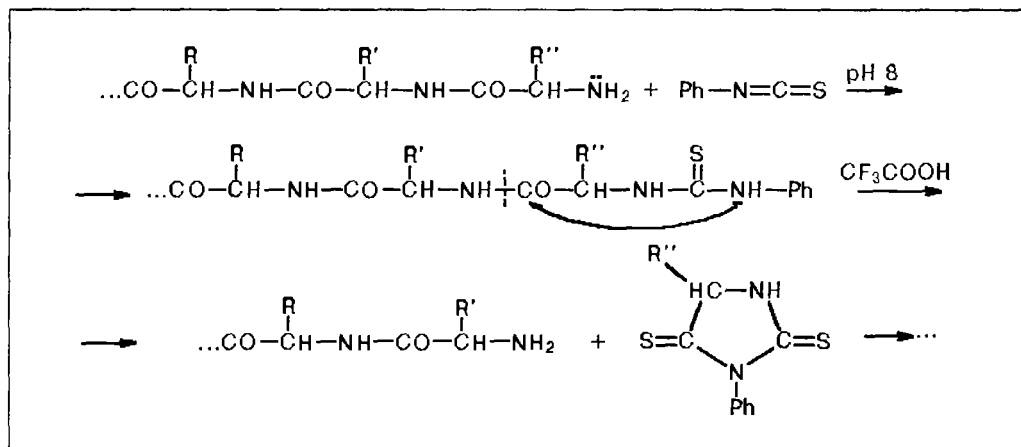
аминокислотного состава ее и последовательность распределения аминокислотных остатков в полимерной белковой цепочке. Определение первичной структуры до недавнего времени было очень сложной задачей, стратегия решения которой состоит из следующих нескольких этапов: после гидролиза белка на мономерные аминокислоты, необходимо определить молярное соотношение их; определить молекулярную массу белка одним из физических методов; расщепить белок на фрагменты, в которых можно определить последовательность аминокислот каким-либо методом, например с помощью ступенчатой деградации по Эдману и ряд других химических и физико-химических операций для выявления различных структурных деталей белка (наличие простетических групп, дисульфидных мостиков и т.д.).

Первый белок, структура которого была полностью расшифрована — это инсулин. На эту работу Сэндшэр с сотрудниками затратил несколько лет (Нобелевская премия за 1958 г.). С помощью современной техники ту же работу можно осуществить за несколько недель.

Из всех химических реакций, используемых для определения различных структурных моментов белковой проблемы, следует отметить те, которые прошли испытание временем и используются в современной методологии.

Метод Эдмана последовательной деградации пептидов и белков основан на реакции фенилизотиоцианата с концевой аминогруппой в щелочной среде, которая приводит сначала к образованию тиомочевинной метки концевой аминокислоты, последняя при действии CF_3COOH отщепляется, в конечном счете, в виде замещенного фенилтиогидантоина, после чего полипептидная цепь белка укорачивается на один аминокислотный остаток. Далее этот процесс повторяется вновь

Схема 4.8.1

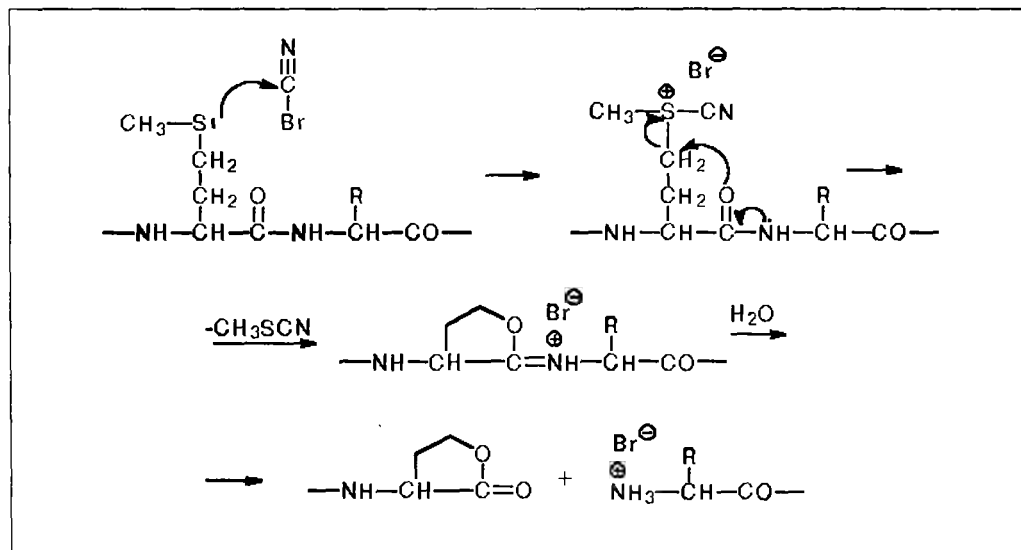


со следующей концевой аминокислотой: образующиеся производные фенилтиогидантоина идентифицируются хроматографически, поскольку все они различаются по структуре радикалов R соответствующих аминокислот (схема 4.8.1).

Так как метод Эдмана позволяет проанализировать полипептидные

цепочки, состоящие примерно из 50 остатков, что явно недостаточно для анализа всей белковой молекулы, последнюю предварительно расщепляют селективными реакциями на фрагменты. К таковым относится реакция белка с бромцианом, который расщепляет пептидную связь по остаткам метионина (схема 4.8.2).

Схема 4.8.2



Пептидные связи, образованные триптофаном, легко разрываются N-бромсукцинимидом (схема 4.8.3).

Наряду с химическими способами расщепления, плодотворно используют

и ферментативные методы. Пептиды, выполняющие эту роль, подразделяют на те, которые отщепляют концевые или близкие к ним аминокислотные остатки (экзопептидазы), и те, которые

Схема 4.8.3

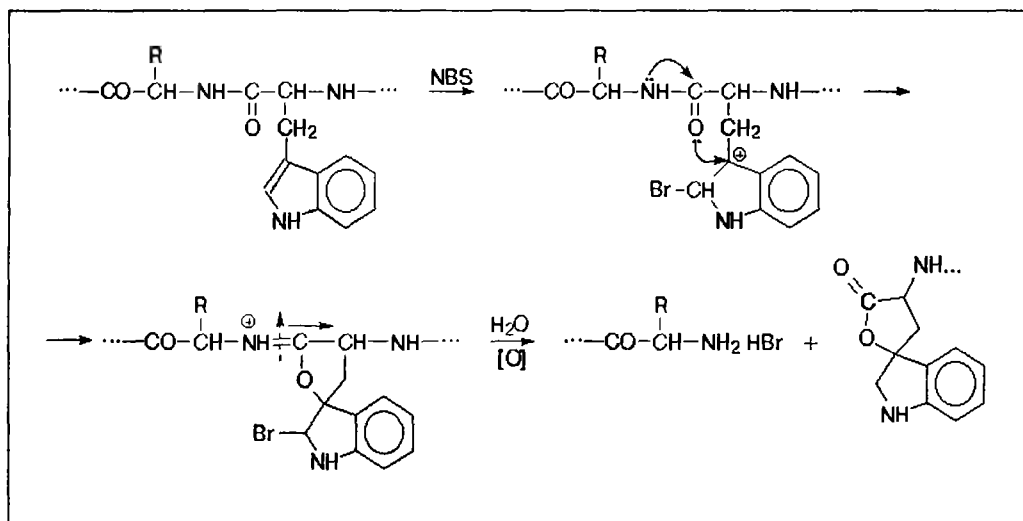
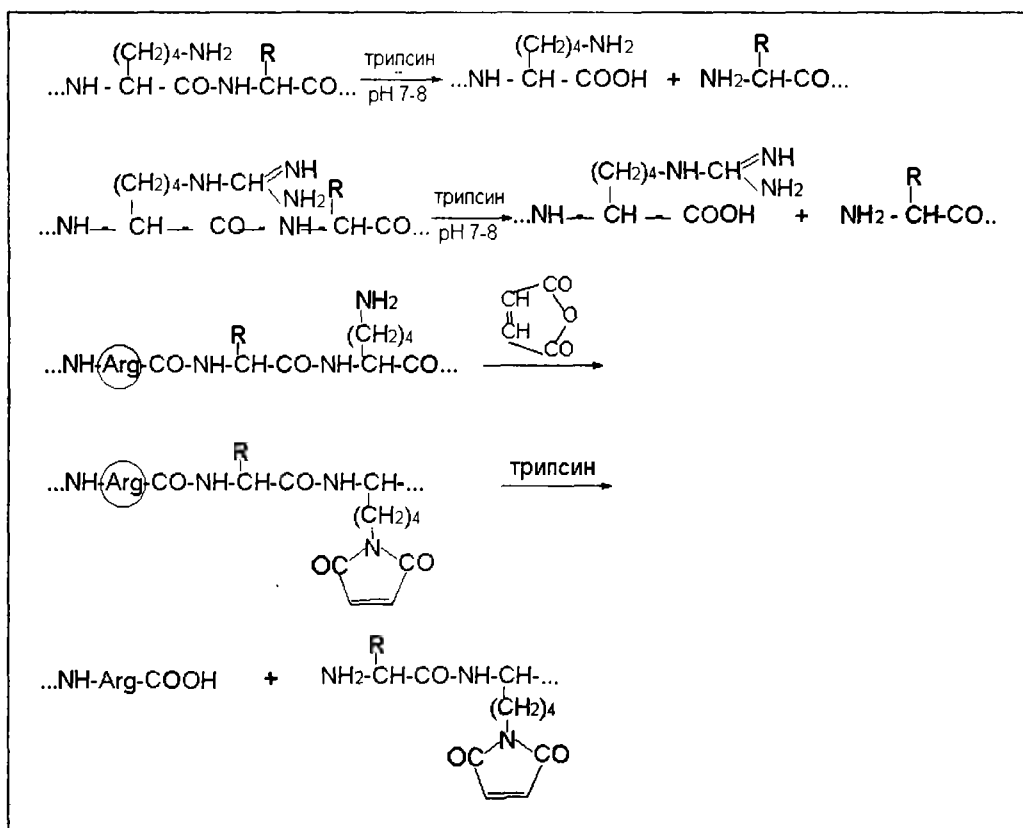


Схема 4.8.4



расщепляют пептидные связи, удаленные от концов белковой молекулы

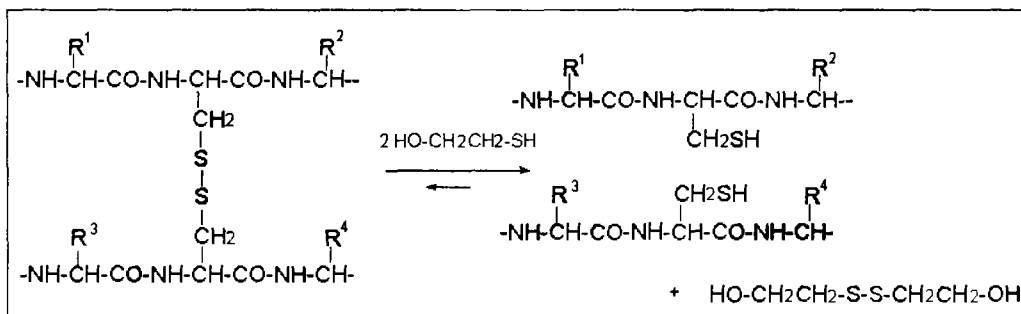
(эндопептидазы). Для фрагментации последние, конечно же, более интересны,

а наиболее перспективны среди них те, которые обладают специфичностью. Так, трипсин гидролизует пептидные связи, образованные аргинином или лизином с любой другой аминокислотой, кроме пролина. Специфичность реакций трипсина можно повысить, используя химическую модификацию аминокислотных остатков (как бы защищая одну из пептидных связей от ферментативного воздействия). Если в обычном варианте этот фермент расщепляет связи с участием аргинина и лизина, то после обработки белка малеиновым ангидридом, который

взаимодействует с ϵ -аминогруппой лизина, фермент расщепляет пептидные фрагменты только аргинина (схема 4.8.4).

Так как белковые молекулы часто связаны между собой дисульфидными мостиками (или же такие мостики присутствуют внутримолекулярно), то важным химическим приемом, предворяющим все остальные, является расщепление этих связей. Для достижения цели используются различные реагенты, среди которых одним из наиболее популярных можно считать 2-меркаптоэтанол (схема 4.8.5).

Схема 4.8.5



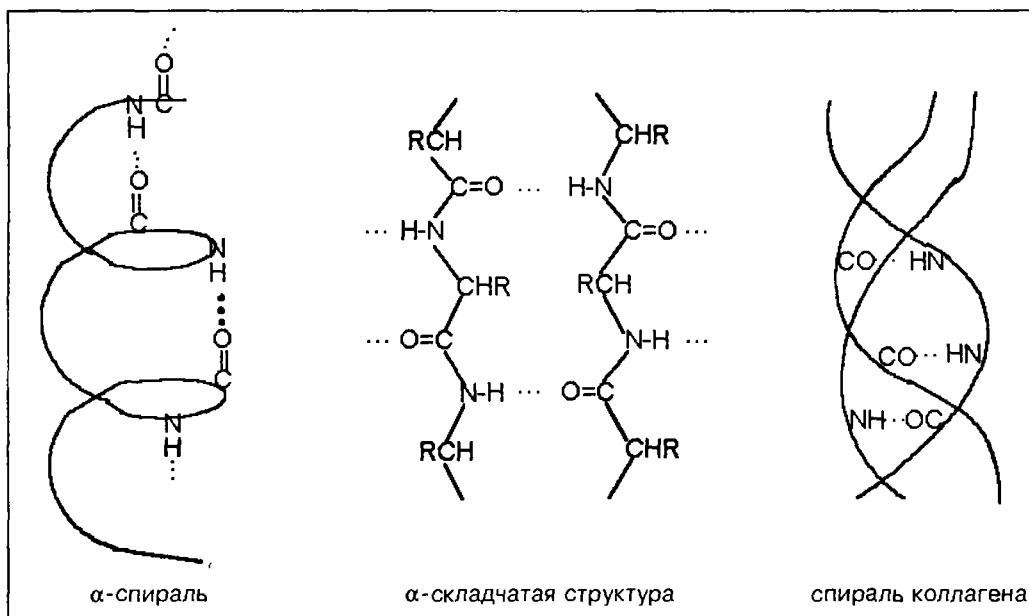
Безусловно, это далеко не полный перечень приемов, используемых для установления первичной структуры белковой молекулы, но, в общем, стратегия решения этой задачи такова; и после удачного ее применения мы можем указать строение полипептида или белка так, как это уже сделано выше — на схемах 4.4.1-4.4.4.

Вторичная структура белков. Это первый этап пространственной организации полипептидных цепочек, контролируемый водородными связями пептидных групп, как внутримолекулярными, так и межмолекулярными. Основными видами вторичной структуры являются: α -спираль, характерная как для всей молекулы белка (кератин волос, миозин и тропомиозин мышц), так и только для отдельных участков белкового полимера (инсулин). Она стабилизирована внутримолекулярными водородными связями $>C=O \cdots H-N<$.

α -Спираль была теоретически предсказана Полингом и Кори за несколько лет до ее экспериментального обнаружения. Ими же открыта и β -складчатая структура белка, которая стабилизируется межмолекулярными водородными связями того же типа и характерна для таких белков, как фиброин шелка и спираль коллагена, которая представляет собой жгут из трех цепочек полипептида, стабилизированный межмолекулярными водородными связями (схема 4.8.6).

Третичная структура белков. Это второй этап пространственной организации полипептидных биополимеров, контролируемый взаимодействиями боковых функциональных групп. Вид этих взаимодействий может быть различным: это разнообразные водородные связи, электростатическое притяжение ионов, ковалентные связи. Важнейшее место в формировании третичной

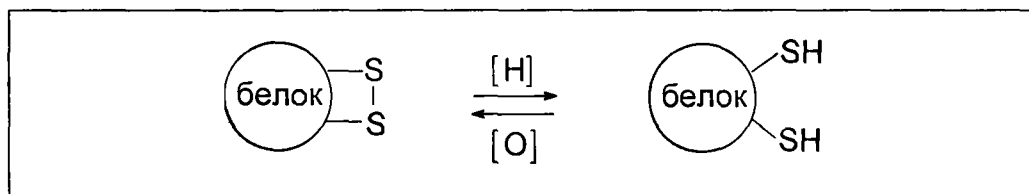
Схема 4.8.6



структуры белка играют дисульфидные связи, образованные взаимодействием двух цистеиновых остатков. Эта связь выгодно отличается от слабых водородных своей прочностью в обычных условиях и в тоже время выигрышна, по сравнению с другими ковалентными связями, своей лабильностью, т.е. она может разрушаться и снова восстанавливаться в достаточно мягких условиях (схема 4.8.7).

Форма молекулы белка с ярко выраженной третичной структурой может быть определена как форма "клубка", т.е. структуры неопределенной, но жестко фиксированной геометрической формы в отличие от клубка ниток, структура которого носит случайный характер и не воспроизводится при повторной процедуре его образования. Что это значит? Это значит, что белковый клубок, каждая петля которого

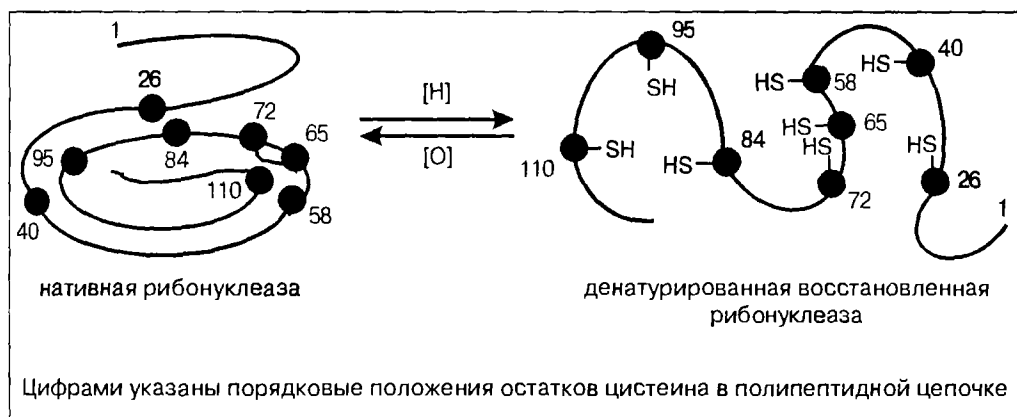
Схема 4.8.7



фиксирована дисульфидным мостиком, после разрушающего действия какого-либо восстановителя существенно меняет свою структуру и от клубка переходит к неопределенной форме, соответствующей денатурированному белку. Но при проведении обратной реакции, реакции окисления, белок снова

приобретает форму клубка, причем такого клубка, каким он был вначале. Если исходный белок имел при этом какую-либо биологическую активность (ферментативную, например), то он ее полностью теряет в процессе разрушения дисульфидных мостиков и полностью восстанавливает эту активность

Схема 4.8.8



после образования дисульфидных мостиков, т.е. после воссоздания структуры клубка (схема 4.8.8).

Из вышерассмотренного анализа третичной структуры белковой молекулы можно вывести следующее определение третичной структуры: это структура белка, обусловленная взаимодействием цистеиновых аминокислотных остатков, либо это клубок, фиксированный дисульфидными мостиками. Хотя в общем случае не исключено, что отдельные элементы (т.е. петли) клубка могут быть образованы взаимодействием и других аминокислот: водородными связями с участием ОН-групп серина и треонина, ионными связями аммонийно-карбоксилатного типа ($-\text{NH}_3^+$ $\text{OCO}-$) остатков лизина (аргинина) и аспарагиновой (глутаминовой) кислоты. Но такие петли будут нестойкими и легко разрушаться при действии растератора, изменении pH среды и т.д.

Четвертичная структура белка.

Это, наверное, самая неопределенная структура. Единственное, что можно сказать о ней — то, что это комплекс из нескольких полипептидных цепочек, связанных между собой самыми различными связями: как слабыми водородными и ионными, так и прочными ковалентными, включая дисульфидные, сложноэфирные и амидные. Типичным случаем четвертичной структурной организации белка является молекула гемоглобина, состоящая из четырех полипептидных цепочек, связанных между собой водородными, гидрофобными и ионными связями. Особую роль выполняют ионные связи между аспарагиновой кислотой с одной стороны, лизином и аргинином с другой стороны — они образуются только в дезоксигемоглобине и разрываются при окисгенировании атома железа. В свою очередь, гемы связаны с белковыми

Схема 4.8.9

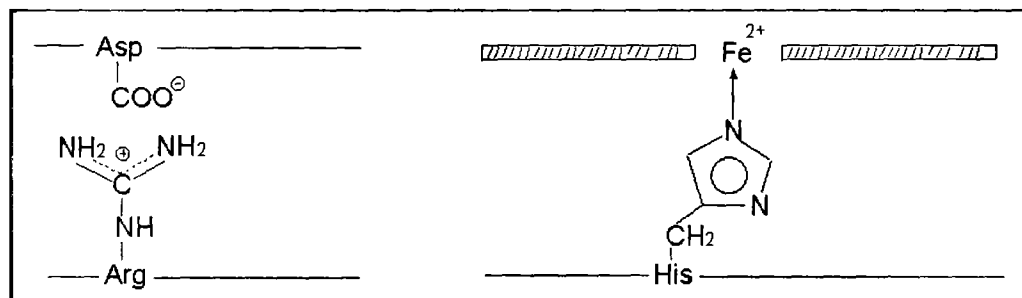
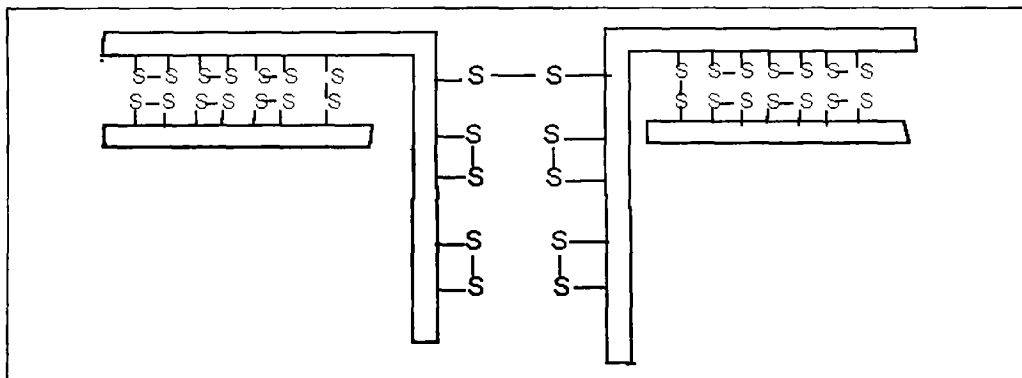


Схема 4.8.10



цепями координационной связью атома железа и имидазольного фрагмента аминокислотного остатка гистидина (схема 4.8.9).

Другим характерным примером белков с четвертичной структурной организацией являются иммуноглобулины, четыре полипептидных фрагмента которых связаны между собой дисульфидными мостиками (схема 4.8.10).

В структуре этого класса белков обращает на себя внимание большое количество симметрично расположенных внутримолекулярных дисульфидных связей, которые в определенных условиях могут переходить в межмолекулярные дисульфидные мостики, тем самым меняя пространственную структуру белка в целом, и причем меняя ее существенно.

В заключении о структурной организации белков следует отметить, что третичная и четвертичная структуры характерны для белков высокой биологической активности, ферментов в частности. Эти структуры позволяют молекулам формировать активные центры высокой эффективности и селективности.

Определение третичной и четвертичной структур белковых молекул осуществляется физическими методами, в первую очередь, рентгеноструктурным анализом. Спектроскопические методы (ИК-, ЯМР-, УФ-) также приносят определенную информацию о пространственном строении белков, но эта

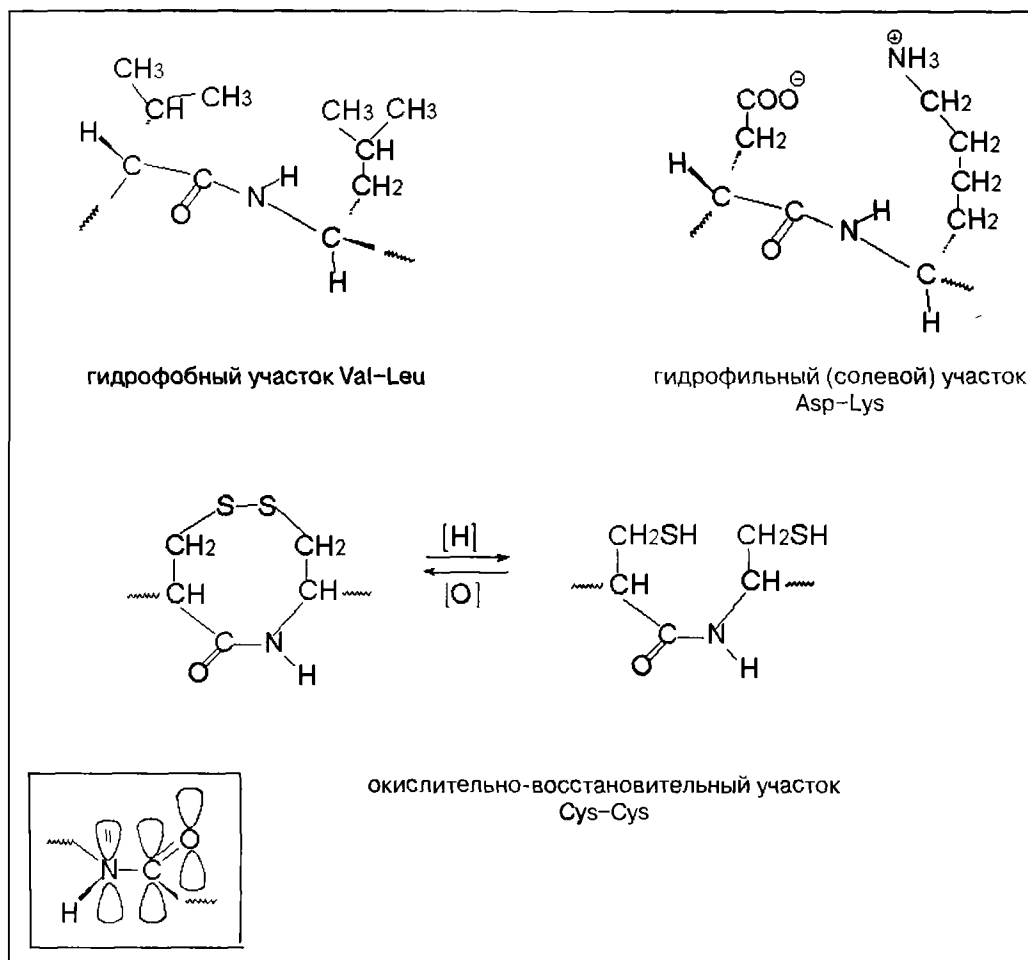
информация носит дополнительный характер.

Химические свойства белков.

Практически не имеет смысла говорить о химических свойствах каждого конкретного белка, поскольку любая белковая молекула имеет почти весь арсенал функциональных групп, пожалуй, за исключением олефиновых и карбонильных, и в связи с этим, все белки должны обладать фиксированным набором химических реакций. В небольшом количестве случаев молекулы белков имеют какой-либо преобладающий состав. Так, в полипептидах коллагена треть аминокислотного состава приходится на глицин; в полипептидной цепи нейротоксина-II (яд кобры) около 20% аминокислотного состава приходится на долю основных аминокислот (His, Lys, Arg), тогда как количество кислых аминокислот (Asp, Glu) — менее 10%.

Поэтому имеет смысл говорить о химических свойствах не молекулы белка в целом, а отдельных ее участков. Во-первых, мы можем выделять гидрофильные и гидрофобные (липофильные) участки молекул, в молекулах белков могут быть участки цепи с доминирующими кислотными свойствами (локализация Asp и Glu) или доминирующими основными свойствами (локализация Arg, Lys и His) и т.д. Кроме того, определенные свойства участков цепи могут быть обусловлены взаимодействием соседних аминокислотных фрагментов: соседство аспаргиновой

Схема 4.8.11



кислоты и лизина приводит к солеобразованию, а следовательно, к повышенной гидрофильности фрагмента цепи; соседство двух цистеиновых остатков — к образованию локального дисульфидного фрагмента, обладающего мягкими окислительными свойствами (схема 4.8.11).

Следует отметить, что взаимодействие двух соседних групп в определенной степени связано с геометрией соответствующей пептидной связи, которая может иметь как транс-, так и цис-конфигурацию — достаточно жесткие структуры. Их жесткость обеспечена частичной двоевязанностью связи -HN-CO- за счет $\text{p}-\pi^*$ взаимодействия. Как правило, в полипептидных

цепочках реализуется транс-форма, которая не препятствует сближению функций боковых радикалов таких аминокислот, как Asp и Lys, Glu и Arg. Но тиольные группы цистеиновых остатков могут образовать дисульфидную связь только при цис-форме пептидного звена, также стерически затрудненным оказывается в транс-форме и солеобразование остатков аспарагиновой кислоты и гистидина. Поэтому такие транс-стерически затрудненные реакции боковых функциональных групп в случае реализации взаимодействия будут менять геометрию пептидного звена с цис- на транс- и, таким образом, существенно влиять на вторичную структуру белковой молекулы.

Глава 5.

ЛИПИДЫ: ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

Липиды вместе с углеводами, белками и нуклеиновыми кислотами образуют один из четырех главных классов соединений, формирующих живую ткань, живую клетку.

Определить понятие “липид” не так просто — в зависимости от того предмета, где этот материал рассматривается, это понятие может быть разным. Чаще всего под этим классом природных веществ рассматривают все природные соединения, нерастворимые в воде и растворимые в органических растворителях. Конечно, признак слишком обширный: под это определение попадают природные соединения различной структуры и различной биологической функциональности. Иногда их подразделяют на омыляемые липиды — те, которые при щелочном гидролизе дают жирные кислоты и на неомыляемые липиды — те, которые не подвергаются гидролизу. Но это мало облегчает задачу, так как вторая группа по-прежнему остается слишком неопределенной. В настоящем издании мы будем придерживаться определения липидов как жирных кислот и их производных, рационального как с химических, так и с биологических позиций.

При этом остальные липорастворимые соединения не пропадут из поля зрения — они всплывут в других классах природных соединений, таких как изопреноиды и др. Таким образом, весь блок наших знаний о липидах мы разделим на два основных раздела: жирные кислоты во всем их многообразии и производные жирных кислот, которые можно считать собственно липидами. Наиболее рациональная классификация липидов предполагает деление их на три группы: первая группа представлена метаболитами, образованными в результате реакций окисления; вторая группа является глицеридами жирных кислот — это наиболее традиционные представители класса липидов, известные как жиры и жироподобные вещества; третью группу составляют жироподобные соединения разного типа, отличные от глицеридов. Сразу же надо отметить, что в ряде случаев трудно провести однозначную границу между метаболитами первой группы и некоторыми жирными кислотами, также достаточно условно деление между второй и третьей группами с чисто химических позиций.

5.1. Жирные кислоты

Итак, за основу класса липидов мы принимаем жирные кислоты, т.е. органические кислоты с достаточно длинной углеводородной цепочкой. В природе обнаружено свыше 500 жирных кислот, большая часть которых встречается весьма редко, тогда как широко распространено в растительных и животных организмах сравнительно небольшое количество представителей этого класса. При этом функциональные

обязанности главных жирных кислот хорошо определены, тогда как биологическая роль редких жирных кислот чаще всего еще не выяснена.

Природные жирные кислоты характеризуются следующими структурными закономерностями:

- 1) Как насыщенные, так и ненасыщенные жирные кислоты, как правило, имеют четное количество атомов углерода и неразветвленную цепь.

2) Несмотря на большой диапазон размера углеродной цепи (от C_2 до C_{80} и выше), основные жирные кислоты имеют углеродный состав C_{16} , C_{18} , C_{20} и C_{22} .

3) Ненасыщенные жирные кислоты чаще имеют цис-конфигурацию одной или нескольких двойных связей. Транс-конфигурация олефинового фрагмента этих кислот встречается только

в редких жирных кислотах и их производных.

4) В полиненасыщенных жирных кислотах двойные связи, как правило, разделены метиленовым звеном, сопряженные полиеновые жирные кислоты также достаточно редки.

5) В основную углеродную цепь жирных кислот часто включаются разнообразные кислородные функции.

Таблица 5.1.1.
Насыщенные жирные кислоты.

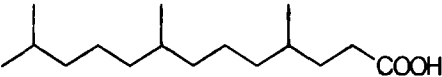
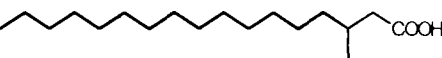
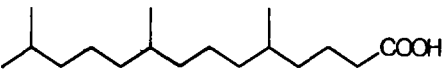
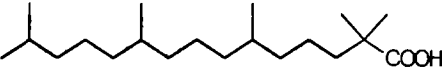
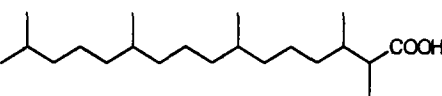
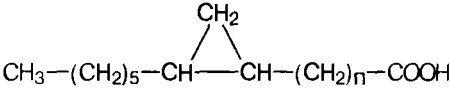
Название	Структура	Источник и свойства
Миристиновая кислота (14:0)	$CH_3-(CH_2)_{12}-COOH$	Широко распространены в природных маслах и жирах. Главный компонент многих растительных и животных жиров.
Пальмитиновая кислота (16:0)	$CH_3-(CH_2)_{14}-COOH$	
Стеариновая кислота (18:0)	$CH_3-(CH_2)_{16}-COOH$	
Арахидовая кислота (20:0)	$CH_3-(CH_2)_{18}-COOH$	Найдена в овощах и рыбе.
Бегеновая кислота (22:0)	$CH_3-(CH_2)_{20}-COOH$	Содержится в масле земляного ореха, семенах репы и горчицы.
Лигноцериновая кислота (24:0)	$CH_3-(CH_2)_{22}-COOH$	Найдена в растениях и жирах морских животных.
4,8,12-триметилтридекановая кислота (13:0)		Найдены в морских губках <i>Pseudaxinyssa</i> и <i>Desmapsama anchorata</i> .
3-метилгептадекановая кислота (17:0)		
5,9,13-триметилтетрадекановая кислота (14:0)		
2,2,6,10,14-пентаметилпентадекановая кислота (15:0)		В жирах лососевых (<i>Sebastes</i> sp.)
2,3,7,11,15-пентаметилгексадекановая кислота (16:0)		

Таблица 5.1.1 (продолжение).

Название	Структура	Источник и свойства
Циклопропановые жирные кислоты	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ 	Входят в состав липидов растений.
Циклопентановые жирные кислоты: дигидрогиднокарповая (n=10), дигидрохальмугровая (n=12)	 $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$	В липидах красных водорослей семейства <i>Solieriaceae</i> .
Циклогексановые жирные кислоты	 $-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ n=10, 12	Найдены в сливочном масле и липидах некоторых микроорганизмов.

Классификация жирных кислот может быть проведена достаточно последовательно с учетом вышеуказанных деталей их строения. В первую очередь, мы можем разделить их по размеру и структуре углеродной цепи; на втором этапе охарактеризовать степень и характер их ненасыщенности; а далее выделить группу окисгенированных жирных кислот. Названия жирных кислот могут быть построены обычным образом по правилам IUPAC, но как уже упоминалось, в химии природных соединений часто используются исторически сложившиеся тривиальные названия и сокращенные обозначения, отражающие основные структурные характеристики. В последнем случае цифрами по порядку обозначают: количество углеродных атомов в основной цепи, после двоеточия — количество кратных связей (двойных и тройных), затем в скобках указывают положение и характер кратных связей (А-ацетиленовая, Z-цис-конфигурация, Е-транс-конфигурация). Далее в таблицах будут приведены такие сокращенные обозначения.

Насыщенные жирные кислоты повсеместно распространены в растительных и животных организмах, включая морские. Их можно разделить на кислоты с нормальной углеродной

цепочкой (главные соединения этой группы), кислоты с разветвленным углеродным скелетом (имеют место разветвления согласно "изопреновому правилу" и нерегулярные) и кислоты с карбоциклическим фрагментом (обычно с циклопропеновым, циклопентановым и циклогексановым).

Следует отметить, что некоторые разветвленные циклические жирные кислоты могут проявлять оптическую активность в силу наличия в углеродном скелете асимметрических центров.

Ненасыщенные жирные кислоты, встречающиеся в природе, весьма разнообразны по своей структуре. Некоторые из них — такие как олеиновая и линолевая встречаются почти повсеместно и в значительных количествах. Но очень много в природе имеется ненасыщенных жирных кислот, встречающихся в небольших дозах и в узком кругу источников. Кислоты этого структурного типа подразделяют на следующие группы: моноеновые кислоты, метиленразделенные полиеновые кислоты, ацетилен-алленовые жирные кислоты.

Моноеновые кислоты обычно имеют цис-конфигурацию двойной связи, при этом часто ее положение фиксировано при C⁹. Главной кислотой этой группы является олеиновая. Она

содержится во всех растительных маслах, а в некоторых из них — в доминирующих количествах: в оливковом — до 81%, в миндальном — до 70%, в арахисовом — до 66%. Всего же известно более 100 моноеновых кислот с разнообразной структурой углеродного скелета: разветвленные, циклические,

изомерные по положению двойной связи (табл. 5.1.2).

Метиленразделенные полиеновые кислоты представляют собой наиболее многочисленную группу ненасыщенных жирных кислот, молекулы которых могут обладать достаточно большой степенью ненасыщенности:

Таблица 5.1.2.
Моноеновые жирные кислоты.

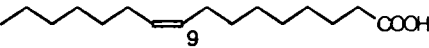
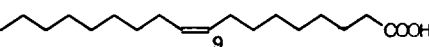
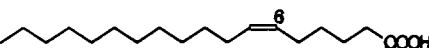
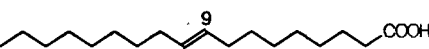
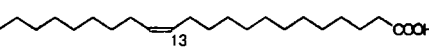
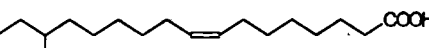
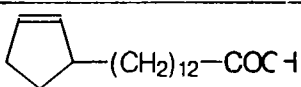
Название	Структура	Источник и свойства
Пальмитоолеиновая кислота 16:1 (9Z)		В основном, входит в состав некоторых животных жиров, жиров морских животных (до 27%), рыбных жиров (до 16%).
Олеиновая кислота 18:1 (9Z)		В растительных маслах повсеместно.
Петрозелиновая кислота 18:1 (6Z)		В маслах растений семейства зонтичных и аралиевых (кориандр — до 53%, петрушка — до 76%).
Вакценовая кислота 18:1 (11Z и 11E)	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_9-\text{COOH}$	Транс-изомер присутствует в сливочном масле, цис-изомер входит в состав липидов многих бактерий.
Элаидиновая кислота 18:1 (9E)		В небольших количествах в сале жвачных животных.
Эруковая кислота 22:1 (13Z)		Много в маслах из семян растений семейства крестоцветных, в горчичном — до 53%, в рапсовом — до 56%.
7-метил 16:1 (7E)		Входит в состав жира кашалота.
7-метил 16:1 (8Z)		Из морских губок.
14-метил 16:1 (8Z)		
Хальмугровая кислота		В масле из семян <i>Hydnocarpus Wigtinia</i>

Таблица 5.1.2 (продолжение).

Название	Структура	Источник и свойства
Мальвовая кислота	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{CH}_2}{\text{C}}}=\text{C}-(\text{CH}_2)_6-\text{COOH}$	Содержатся в масле из семян растений семейства <i>Malvaceae</i> , <i>Bombaceae</i> , <i>Tiliaceae</i>
Стеркуловая кислота	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{CH}_2}{\text{C}}}=\text{C}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$	

известны такие кислоты с восемью олефиновыми фрагментами в основной углеводородной цепи. В ряду этих кислот в наибольшей степени выполняется правило четности углеродного состава — обычно это кислоты с C_{16} - C_{22} . Широко распространены в растительных маслах линолевая и линоленовая кислоты. Линолевой кислоты много в конопляном (65%), маковом (до 71%), ореховом (до 78%), подсолнечном

(до 72%), сафлоровом (до 84%) и соевом (до 60%) маслах. Линоленовая кислота является основной жирной кислотой лаллеманциевого (до 57%), льняного (44%), периллового (до 70%) масел. В микобактериях обнаружены длинноцепочечные полиеновые кислоты, двойные связи которых разделены двумя метиленовыми звеньями: флейиновая кислота, например (табл. 5.1.3).

Таблица 5.1.3.
Метиленразделенные полиеновые кислоты.

Название	Структура	Источник и свойства
Линолевая кислота 18 2 (9Z, 12Z)		Широко распространены (см. текст).
Линоленовая кислота 18 3 (9Z, 12Z, 15Z)		
Арахидоновая кислота 20 4 (5Z, 8Z, 11Z, 14Z)		Встречается только в животных жирах.
Кислота 28 8 (4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z, 22Z, 25Z)		Найдена в нескольких видах морских организмах (<i>Dinoflagellates</i>).
Флейиновая кислота 36 5 (4Z, 8Z, 12Z, 16Z, 20Z)	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}$	Найдена в микобактериях.

Кроме рассмотренных выше непредельных кислот, которые можно считать основными компонентами животных и растительных липидов (жиров), в природе найдено немало других типов ненасыщенных кислот,

обычно встречающихся или в небольших количествах, или в локальном кругу источников: это сопряженные полиеновые, ацетиленовые, алленовые и смешанные кислоты (табл. 5.1.4).

Таблица 5.1.4.
Сопряженные и аллен-ацетиленовые жирные кислоты.

Название	Структура	Источник и свойства
Элеостеариновая кислота 18:3 (9Z, 11E, 13E)		Основной компонент тунгового масла.
Punicic acid		Главная компонента масла из <i>Trichosanthes bracteata</i> и <i>T. nervifolia</i> .
Кислота 18:4 (8Z, 10Z, 12Z, 14E)		Главная компонента масла <i>Ixora chinensis</i>
Ацетиленовые кислоты:		
18:2 (6A, 9Z)		Выделены из липидной фракции экстракта печеночного рода <i>Russia</i> .
18:3 (6A, 9Z, 12Z)		
18:4 (6A, 9Z, 12Z, 15Z)		
Микомицин		Антибиотик, продуцируемый <i>Streptomyces mitakaensis</i> .

Самую разнообразную группу жирных кислот образуют оксигенированные их производные. Многочисленность этих кислот обусловлена разнообразием кислородных функций, вовлеченных в модификацию углеродной цепи и структурным разнообразием самих кислот. А модифицируются жирные кислоты (естественно, что этот процесс проходит *in vivo*) гидроксильными группами (наиболее распространенный вариант), эфирными группами,

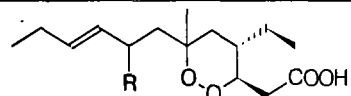
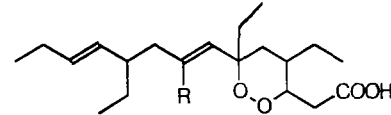
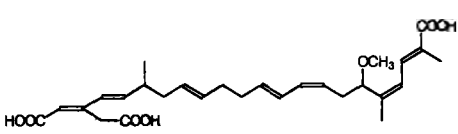
карбонильной функцией, второй карбоксильной функцией, эпоксидной группой, фурановым и тетрагидрофурановым циклом, перекисным мостиком. Все оксигенированные жирные кислоты, как правило, образуются в результате вторичных метаболических процессов из тех жирных кислот, которые мы описали выше. Многие из них выделяются своей уникальной биологической активностью, что мы также укажем в таблице, их описывающей (табл. 5.1.5).

Таблица 5.1.5.
Оксигенированные жирные кислоты.

Название	Структура	Источник и свойства
Рицинолевая 12-гидрокси-18:1 (9Z)		Основная кислотная компонента (до 90%) касторового масла

Название	Структура	Источник и свойства
10-гидрокси-10:1 (8E)		Из съедобных грибов <i>Cantharellus tubaeformis</i> , образуется в ответ на повреждение.
13-гидрокси-14:3 (2E, 4E, 8E)		Из фильтрата культуры <i>Valsa ambiens</i> , росторегулятор.
(12S)-гидрокси-20:5 (5Z, 8Z, 10E, 14Z, 17Z)		Из красных морских водорослей. Отмечена мощная активность: ингибирует агрегацию бляшек, медиатор возбуждения.
8,16-дигидрокси-16:0		Главная липидная компонента огурца (<i>Cucumis sativus</i>).
8,13-дигидрокси-18:2 (9Z, 11E)		Из грибов <i>Filoboletus</i> , обладает противовирусной активностью.
Тетрагидрокси-изо- пrenoидные зйкоза- ноиды	 Culbensis acid: $R_1=R_3=H$, $R_2=CH_2OH$, $R_4=CH_3$. Malaysic acid: $R_1=R_3=R_4=H$, $R_2=CH_2OH$. Barteric acid: $R_1=R_2=R_3=CH_3$, $R_4=H$.	Из грибов <i>Xylaria</i> .
Миколовые кислоты микобактерий	 $R=C_{22}H_{45}$ или $C_{24}H_{49}$	
7-оксо-18:1 (11Z)		Из масла зерен <i>Gardenia lucida</i> .
9-оксо-18:1 (11Z)		Из масла зерен <i>Lagerstroemia speciosa</i> .
Верноловая кислота		Из масла зерен <i>Vernonia anthelmintica</i> .
18-гидрокси-cis- 9,10-эпокси-18:0 кислота		Из листьев <i>Quercus petraea</i> .
Фурановые жирные кислоты	 $R=H, CH_3$ $m=2, 4$ $n=6, 8, 10$	Найдены в липидах рыб, в грибах <i>Agaricus bisporus</i> , в водорослях <i>Isochrysis sp.</i> , в плазме крови человека, в некоторых растениях.

Таблица 5.1.5 (продолжение).

Название	Структура	Источник и свойства
Тетрагидрофурановые жирные кислоты	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ $n=5, 7-14$	В плазме крови человека.
Плакортиды	 $R=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$	Из губок <i>Plakortis</i> .
Поликарбоновые жирные кислоты	 $R=\text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$	Из губок <i>Fascaplysinopsis reticulate</i> .
Bongkreikic acid		Токсический антибиотик, продуцируемый <i>Pseudomonas cocovenenans</i> .

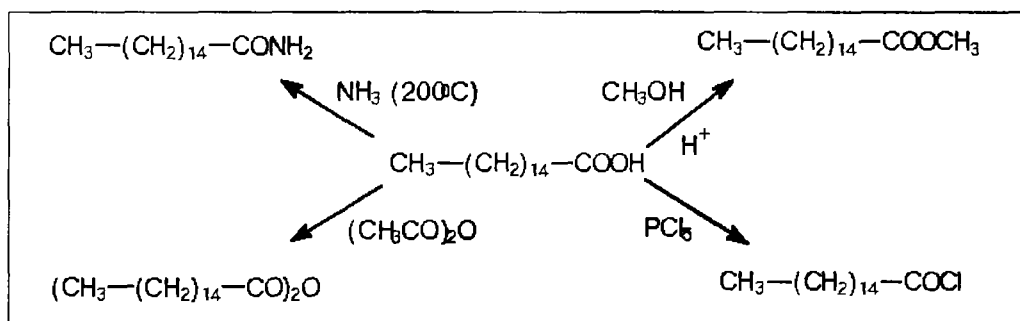
5.1.1. Химические свойства жирных кислот

Реакции жирных кислот (имеются в виду карбоновые кислоты с большим числом углеродных атомов) мало чем отличаются от свойств низших карбоновых кислот, если они не содержат дополнительных функций в углеводородной цепи. Единственное, что их отличает в этом плане — так это подборка условий проведения реакций и разработка реакционных смесей, поскольку отношение жирных кислот к различным растворителям, а особенно к смесям растворителей, весьма специфично по причине их бифильности. Карбоксильная функция (а в случае гидроксикислот и спиртовая группа) придает молекуле гидрофильный характер, тогда как углеводородная цепочка этих соединений обладает гидрофобными (липофильными) свойствами. Поэтому

молекулы жирных кислот имеют тенденцию к локализации на границе раздела фаз (гидрофильная жидкость-липофильная жидкость, жидкость-воздух, твердая фаза-жидкость), что обеспечивает образование жидких дисперсных систем (эмульсии, пены) и абсорбцию.

Наличие карбоксильной группы, как главной функции в молекулах этого класса, обеспечивает соответствующие ей реакции жирных кислот. В первую очередь, это реакции этерификации, имеющие важное значение в жизнедеятельности практически всех организмов. Об этом будет более детально сказано в соответствующем разделе. Остальные производные жирных карбоновых кислот (соли, амиды, ангидриды и т.д.) могут быть также получены стандартными реакциям (схема 5.1.1).

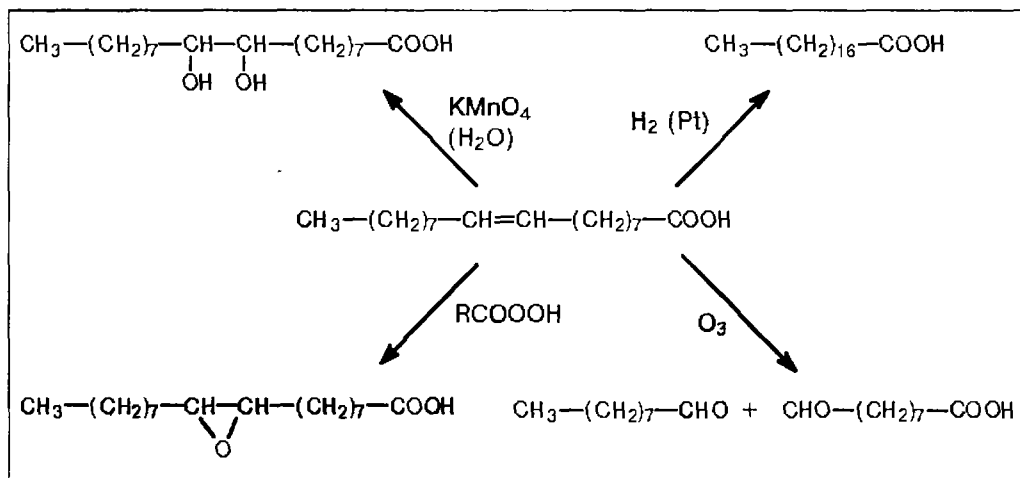
Схема 5.1.1



В какой-то степени, специфические реакции жирных кислот начинаются уже при переходе к непредельному ряду. Кроме типичных реакций двойной связи: гидрирование до насыщенных кислот, присоединение галогенов, окисление

перманганатом калия до гликолей, эпексидирование надкислотами и т.д. (схема 5.1.2), можно считать характерным свойством для жирных кислот поведение их в реакциях окисления кислородом.

Схема 5.1.2



Окисление непредельных жирных кислот кислородом (в тех случаях, когда оно проходит *in vitro*) называют "аутоокислением". Проходит эта реакция жирных кислот уже при обычных условиях, хотя и медленно. С ее результатом мы знакомы в быту по явлению прогорклости жиров.

Реакция "аутоокисления" существенно ускоряется фотолизом (поэтому жиросодержащие продукты надо хранить в темноте) — при поглощении кванта света кислород переходит в более активное синглетное состояние.

Реакцию жирных кислот с кислородом *in vitro* катализируют ферменты липоксигеназы, широко распространенные в растительном мире и у животных. Структурный фактор, благоприятствующий реакциям "аутоокисления" жирных кислот — это количество и положение двойных связей в углеводородных цепочках: наиболее легко окисляются метиленразделенные полиеновые кислоты.

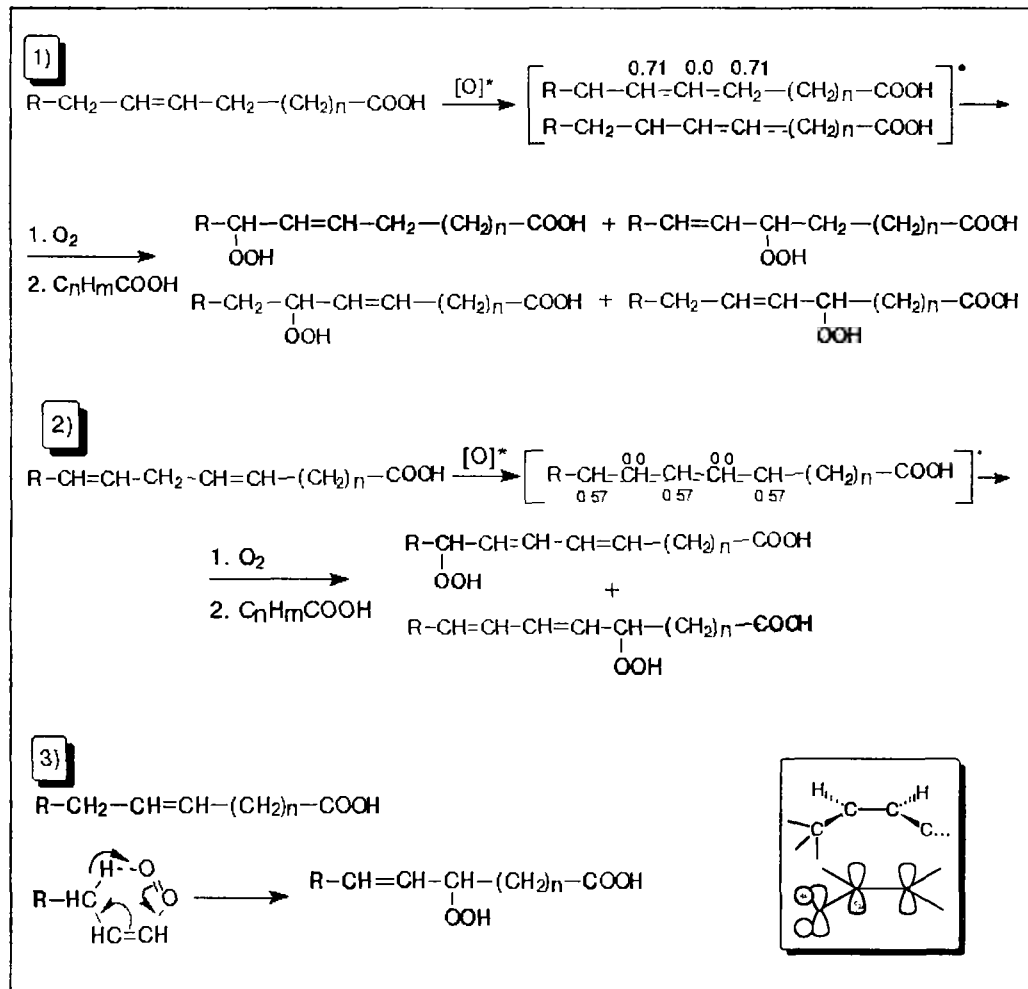
Механизм этих реакций — либо цепное радикальное замещение (аутоокисление), либо согласованное еновое

присоединение (синглетный кислород), либо последовательный радикально-ионный процесс при ферментативном катализе (фермент содержит атом железа). Главными продуктами реакций во всех случаях являются непредельные гидроперекиси кислот. Различаются эти реакции лишь своей регио- и стереоселективностью. Наиболее селективными (абсолютно селективными) являются ферментно-катализируемые реакции, наименее селективны реакции неинициируемого аутоокисления.

Легкость "аутоокисления" моноеновых и особенно метиленразделенных кислот объясняется стабилизацией промежуточного радикала (переходное

состояние реакции) одной и двумя π -связями соответственно; а направление присоединения молекулы кислорода, ведущее к образованию гидроперекисного производного — распределением плотности неспаренного электрона по π -делокализованному участку углеродной цепи. В случае моноеновых кислот образуется промежуточный аллильный радикал, в случае метиленразделенных кислот — пентадиенильный радикал. Эти радикалы характеризуются повышенной спиновой плотностью на нечетных углеродных атомах делокализованной π -системы, определяющей место оксигенирования этих кислот (схема 5.1.3).

Схема 5.1.3



Наиболее региоизбирательно протекает оксигенирование олефиновых кислот по синхронному еновому механизму,

связанному с гиперконъюгационным взаимодействием метиленовых и олефиновых фрагментов в углеродной цепи.

5.2. Метаболиты жирных кислот

В процессах окисления непредельных жирных кислот *in vivo* (особенно тех, которые содержат несколько олефиновых фрагментов) обращают на себя внимание три основные метаболические реакции: первое — это образование лактонов за счет внутримолекулярного взаимодействия спиртовой и карбоксильной групп; второе — при наличии в молекуле жирной кислоты нескольких спиртовых групп (или спиртовой группы в комбинации с олефиновой) часто реализуются процессы внутримолекулярного образования циклических простых эфиров (как правило, пяти- и шестичленных); и наконец, реакции окисления жирных полиеновых кислот в определенных случаях сопровождаются внутримолекулярной карбоциклизацией с образованием циклопропановых, цикlopентановых и циклогексановых фрагментов.

Эти ферментно-катализируемые реакции достаточно широко распространены в различных природных источниках, особенно разнообразны они в морских организмах. Наиболее важными продуктами этих превращений являются соединения, которые можно объединить под общим названием — оксипилены и выделить среди них такие наиболее значимые группы, как ацетогенины вместе с тромбоксанами и лейкотриенами, карбоциклические оксипилены вообще и простагнандины, в частности.

Кроме этих наиболее распространенных метаболических реакций жирных кислот, можно отметить процессы окисления или гидроксирования, сопровождающиеся перемещением олефиновой связи; реакции эпоксицирования; процессы восстановления различных фрагментов; а также декарбоксилирование.

5.2.1. Ацетогенины

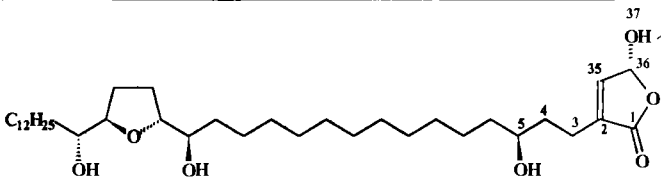
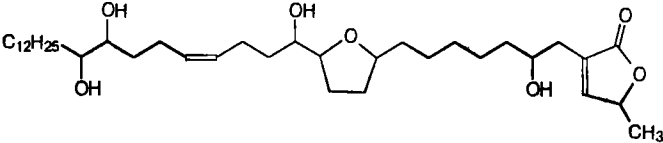
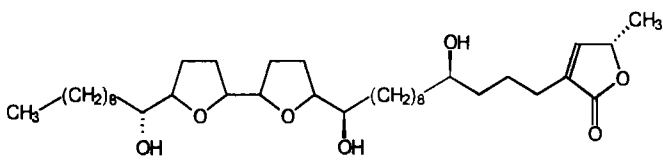
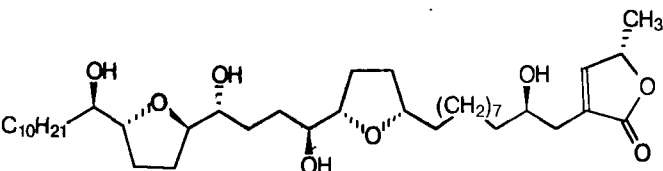
Ацетогенины характеризуются присутствием в их молекулах лактонного цикла как обязательного фрагмента — часто это γ -лактоны. Степень непредельности углеродной цепи невелика, обычно двойная связь содержится в лактонном цикле. Всегда имеются гидроксильные группы и почти всегда — фрагменты циклического эфира. Размер углеродной цепи достаточно широко варьируется — от C_{17} до C_{37} . Следует отметить, что правило четного количества углеродных атомов, характерное собственно для жирных кислот, здесь уже практически не соблюдается, что связано, очевидно, с некоторыми их метаболическими процессами, сопровождающимися либо введением углеродных радикалов с нечетным числом углеродов (CH_3 , C_3H_7 и др.), либо потерей одного углеродного

атома в результате реакции окислительного декарбоксилирования.

В этом классе метаболитов жирных кислот следует выделить относительно новую, но достаточно многочисленную группу ацетогенинов из семейства *Annonaceae*, отличающихся структурной типичностью, высокой и важной биологической активностью — для них описана инсектицидная, антипаразитарная и иммунорегулирующая активность. Особо отмечается мощное, а в ряде случаев — исключительно мощное противораковое действие.

Первые ацетогенины этой группы были открыты в 1982 г., но уже сейчас их известно более 300. Они выделены из 30 различных видов *Annonaceae* и являются принадлежностью исключительно этого семейства растений.

Таблица 5.2.1.1
Оксигенированные жирные кислоты.

Структура	Источник и свойства
	Из корней <i>Uvaria Tonkinensis</i> . Показана мощная цитотоксическая активность против гематомы, гастрокарциномы, кишечной аденокарциномы, лейкемии.
	Из корней <i>Annona coriacea</i> . $ED_{50} < 3,0 \times 10^{-7}$ мкг/мл для карциномы носоглотки.
	Из корней <i>Annona squamosa</i> . Цитотоксичность против легочной карциномы ($ED_{50} = 9,0 \times 10^{-7}$ мкг/мл), против аденокарциномы груди ($ED_{50} = 2,5 \times 10^{-7}$ мкг/мл).
	Из листьев <i>Annona glabra</i> . Цитотоксичен по отношению ко многим клеточным линиям солидных опухолей человека.

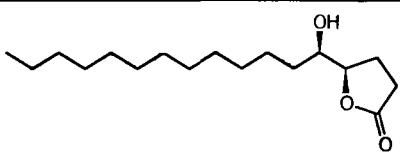
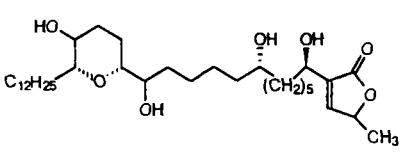
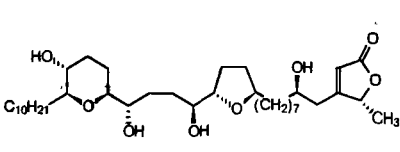
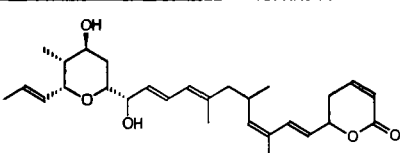
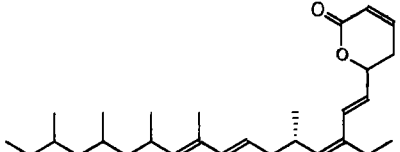
Основная алкильная цепь аннонациевых ацетогенинов достаточно велика — C_{30} - C_{32} , считая от карбоксильного углеродного атома лактонного цикла, и имеет различные кислородные функции — гидроксильные и тетрагидрофурановые как обязательные, несколько реже — карбонильные и эпоксидные. Обычно их различают по количеству тетрагидрофурановых циклов (чаще один или два), по взаимному расположению этих циклов в цепи (если их два) и по структуре терминального γ -лактонного фрагмента (как правило, он ненасыщенный и имеет либо метильный, либо ацетонильный заместитель).

Вышеописанные ацетогенины можно считать типичными, можно сказать, классическими в структурном плане, несмотря на сравнительную молодость этого класса метаболитов. Но существует определенное

количество ацетогенинов с нетипичным строением алкильной цепи (она может быть разветвленной), нетипичным размером лактонного фрагмента (δ -лактон вместо γ -лактона), наличием пиранового цикла вместо тетрагидрофуранового или совместным их присутствием в одной молекуле и отсутствием фрагмента циклического эфира вообще. При этом можно отметить как общую тенденцию к улучшению ряда показателей по биологической активности. А источниками этих метаболитов ацетогениновой структуры являются уже не только представители семейства *Annonaceae*, но и некоторые другие (табл. 5.2.1.2).

Необычно высокая цитотоксичность ацетогенинов определяется в первую очередь наличием непредельного лактонного цикла, обладающего отчетливым электрофильным характером,

Таблица 5.2.1.1
Различные ацетогенины.

Название	Структура	Источник и свойства
Мурикатацин		Из фруктов <i>Annona myricata</i> . Широкий спектр биологической активности, в том числе и противоопухолевой.
Пираницин		Из коры <i>Goniiothalamus giganteus</i> (<i>Annonaceae</i>). В 10 раз активнее адриамицина против опухолей поджелудочной железы.
Мукоцин		Из листьев <i>Rollinia mucosa</i> (<i>Annonaceae</i>). Более чем в 10.000 раз превышает активность адриамицина против рака легкого и поджелудочной железы.
Ратьядон (Ratjadon)		Из <i>Sorangium cellulosum</i> . Мощное цитотоксическое средство, ингибирует функцию <i>crm I(1)</i> гена.
Каллистатин А		Из морских губок <i>Callyspongia truncata</i> . Исключительно высокая цитотоксичность (IC_{50} : 10 μ g/ml против KB клеток; 20 μ g/ml против L 1210 клеток).

который обеспечивается существенным положительным зарядом на карбоксильном углеродном атоме. При взаимодействии лактонной функции с каким-либо нуклеофилом (скорее всего, азотистым) образуется соответствующий амид γ -гидрокси-непредельной кислоты, однако также возможны реакции нуклеофильного присоединения по активированной олефиновой связи и нуклеофильного замещения аллильного гидроксила, которые протекают последовательно или параллельно. Это означает, что фрагмент непредельного γ -лактона способен как

минимум дважды вступить во взаимодействие с нуклеофильными реагентами, осуществив таким способом "сшивку" двойной спирали ДНК (см. раздел N-гликозиды, ДНК-) или какую-либо другую реакцию дезактивирования фермента, имеющего несколько нуклеофильных функций, а таковыми обычно являются амино- и тиольные группы. Аналогичным образом реагирует и непредельная δ -лактонная функция (схема 5.2.1.1).

Спиртовые и тетрагидрофурановые фрагменты молекул ацетогенинов, скорее всего, выполняют свою роль

Схема 5.2.1.1

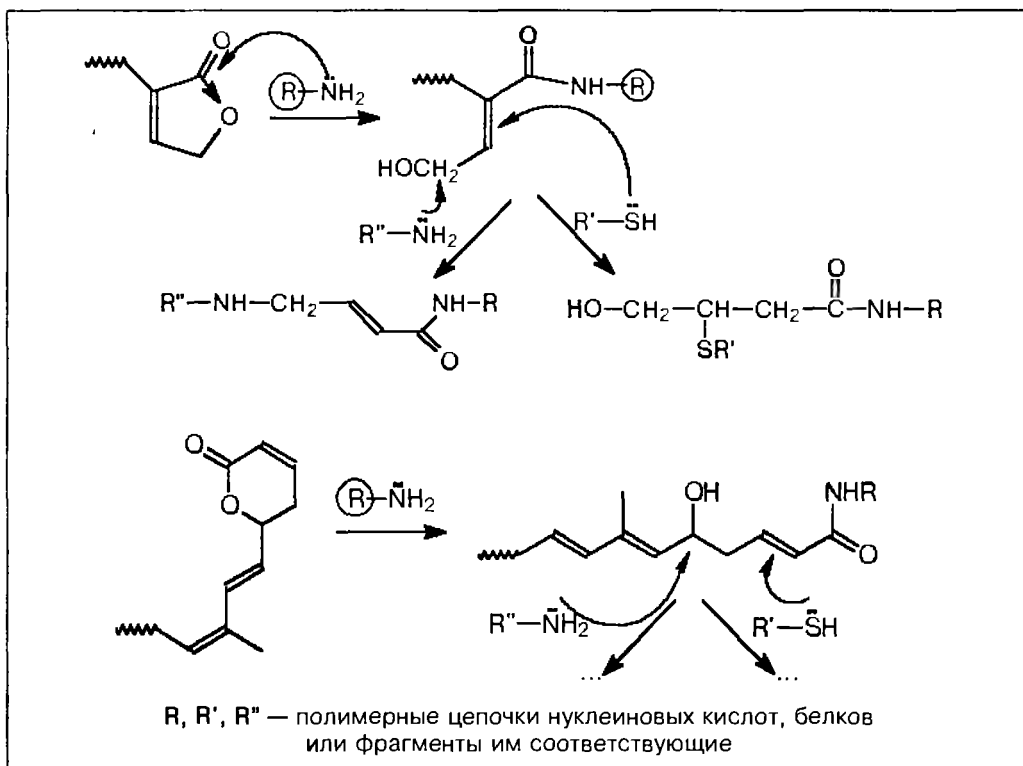
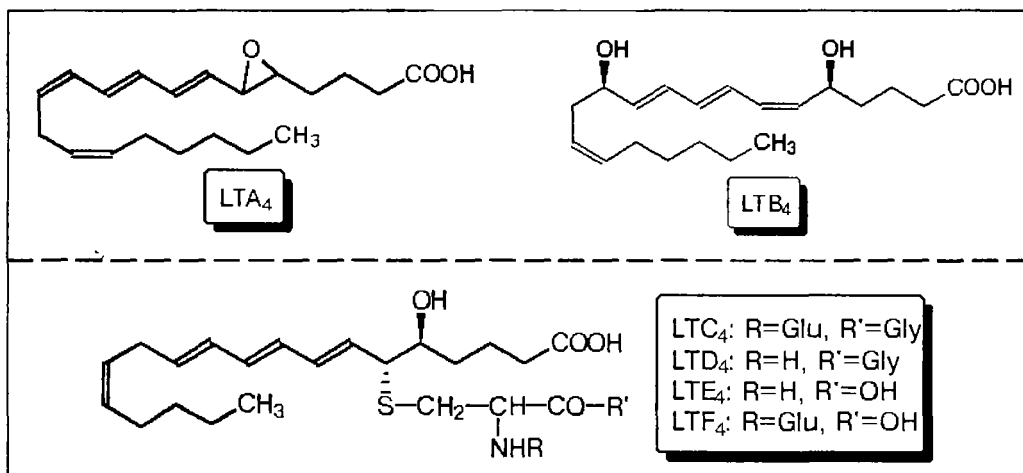


Схема 5.2.1.2

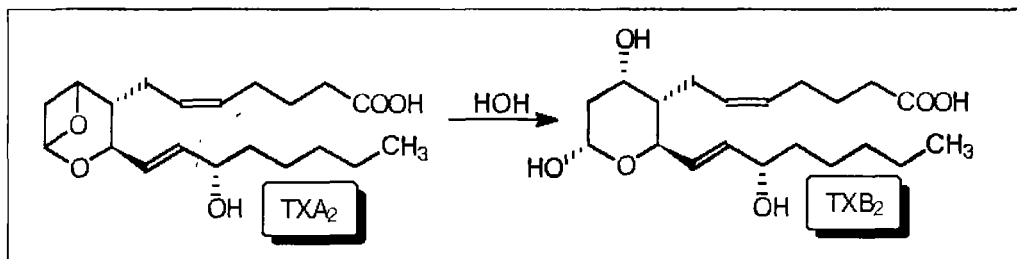


в общей схеме реакций с биологическими системами за счет вторичных взаимодействий (водородные связи, донорно-акцепторные взаимодействия) с субстратом (ДНК, белки, ферменты), что в конечном результате обеспечивает

селективность и повышает общую эффективность цитотоксического действия.

Из метаболитов арахидоновой кислоты, соответствующих по своей химической природе и способу образования ацетогенину, следует выделить

Схема 5.2.1.3



группу лейкотриенов (LT), также имеющих 20 углеродных атомов в алкильной цепи, содержащих три сопряженных олефиновых связи и гидроксильную группу при C⁵ или эпоксидную функцию в этом же положении. Кроме этих обязательных функций, в молекулах лейкотриенов могут присутствовать также двойные связи вне сопряжения, дополнительные спиртовые группы и пептидные фрагменты (схема 5.2.1.2). Высокая степень ненасыщенности их алкильной цепи, вместе с наличием аллильных гидроксильных и эпоксидных групп, делает эти соединения весьма нестабильными.

В основном лейкотриены распространены в различных тканях животных, в растениях — значительно реже. Они

не накапливаются в тканях, а образуются в последних в ответ на какие-либо стимулирующие эффекты, участвуют в воспалительных процессах, являются медиаторами аллергических реакций немедленного типа. Для пептидных лейкотриенов более характерна миотропная активность по отношению к гладкой мускулатуре желудочно-кишечного тракта, бронхов, кровеносных сосудов.

Тромбоксаны (TX) — это соединения, наименее устойчивые из всех биологически активных метаболитов арахидоновой кислоты. *In vivo* сначала образуется тромбоксан типа A₂, который в водной среде сразу же гидролизуется (период полураспада 32 с при 37°C) с образованием более стабильного тромбоксана типа B₂ (схема 5.2.1.3).

5.2.2. Карбоциклические оксипирины

Карбоциклические оксипирины представляют собой класс метаболитов жирных кислот, образование которых в процессе окисления сопровождается карбоциклизацией части алкильной цепочки. Эти метаболиты всегда содержат карбоциклический фрагмент (чаще всего, циклопропановый) вместе с кислородными (обычно спиртовыми) функциями. Также часто они формируют лактонный цикл взаимодействием карбоксильной и спиртовой функций. Исходными кислотами для образования оксипиринов, как правило, являются полиеновые кислоты C₁₈-C₂₀, особенно "популярна у энзимов" для таких превращений арахидоновая кислота. Наибольшим разнообразием по содержанию оксипиринов отличаются

различные морские организмы, где они часто накапливаются в значительных количествах. Карбоциклические оксипирины с циклопентановым фрагментом, образующие группу простагландинов теплокровных, в клетках их организмов содержатся обычно в очень малых концентрациях.

Структурные особенности карбоциклических оксипиринов сводятся к размеру циклоалканового фрагмента, положению его в алкильной цепи и количеству циклов в одной молекуле.

Циклопропановые оксипирины, выделенные из кораллов, красных водорослей и морских губок, обычно имеют циклопропановый фрагмент при C₆-C₉ и существуют предпочтительно (в условиях их выделения из природных источников)

в лактонной форме. При получении гидрокси-карбоксильной формы этих соединений в определенных условиях (*in situ*, pH>7,0), она спонтанно лактонизуется при снятии этих условий. При этом размер лактонного цикла определяется взаимным расположением

спиртовой и карбоксильной функции. Некоторые представители этого типа метаболитов проявляют высокую цитотоксичность и противовирусную активность, которые обязаны (очевидно, как и в случае ацетогенинов) лактонной и гидрокси-аллильной функциям.

Таблица 5.2.2.1.
Циклопропановые оксилипины.

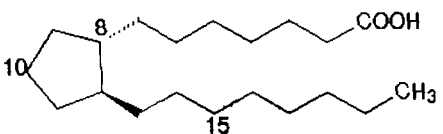
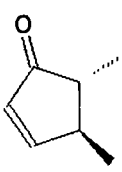
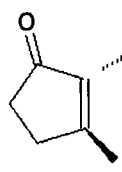
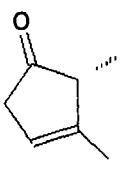
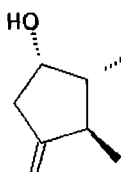
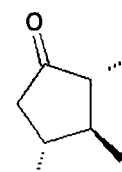
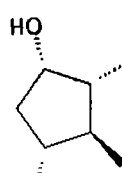
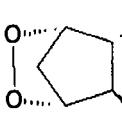
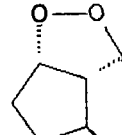
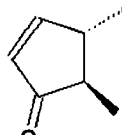
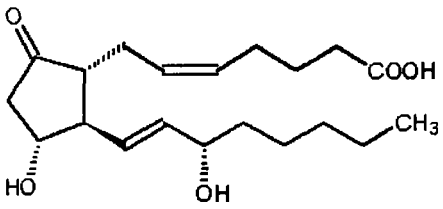
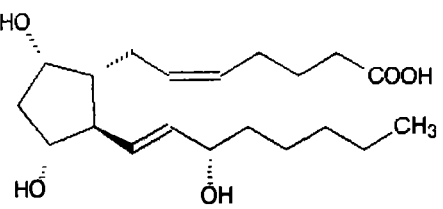
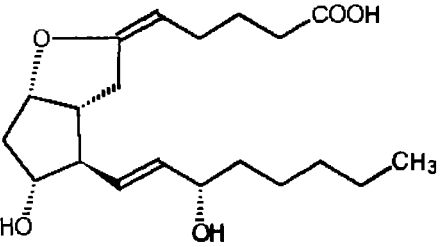
Название	Структура	Источник и свойства
Constanolactones A: R ₁ =H, R ₂ =OH B: R ₁ =OH, R ₂ =H		Из красных водорослей <i>Constantinea simplex</i> .
Solandelactones A: R ₁ =H, R ₂ =OH B: R ₁ =OH, R ₂ =H E: A + Δ ^{4,5} F: B + Δ ^{4,5}		Из гидроидов <i>Solanderia secunda</i> корейского побережья.
Halicholactone (Δ ^{13,14}) Neohalicholactone (Δ ^{13,14} + Δ ^{17,18})		Из морских губок <i>Hali-chondria okadai</i> .

Циклопентановые оксилипины отличаются большим разнообразием и своей значительностью, поскольку накапливаются различными морскими организмами, встречаются в высших растениях, являются важными биорегуляторами животных и человека в том числе. В принципе, весь этот класс оксилипинов можно определить как циклопентаноиды и выделить из них производные гипотетической простановой

кислоты (C₂₀), простагландины и, чуть более широко — простаноиды.

Простагландины (PG) — это довольно существенно оксигенированные непредельные производные простановой кислоты. Они содержатся практически во всех клетках млекопитающих (впервые выделены из везикулярной железы), но в очень малых концентрациях (~10⁻⁸-10⁻⁹ весовых процента). Они не накапливаются в клетках ввиду

Таблица 5.2.2.2
Простагландины

		Простановая кислота
		A
		B
		C
		D
		E
		F
		H
		I
		Y
		PGE ₂ Стимулирует роды
		PGF _{2α} Снижает секрецию прогестерона
		PGI ₂ Ингибирует агрегацию тромбоцитов, расширяет артерии

малой своей стабильности и своего физиологического предназначения — единственно известное исключение составляют так называемые горгониевые кораллы (*Plexanra homomalla*), содержание простагландина A_2 в которых достигает 2% от сухого веса.

Простагландины обладают очень разнообразной физиологической активностью: они участвуют в поддержании гомеостаза организма, в воздействии на болевые рецепторы, регулировании иммунного ответа, в родовой деятельности; они обуславливают повышение температуры тела, оказывают транквилизирующий эффект, стимулируют секрецию ферментов поджелудочной железы, тормозят желудочную секрецию и т.д.

Классифицируют простагландины по характеру функционализации циклопентанового фрагмента (A, B, C, D, E, F, H, I, J), в боковых алкильных цепочках они обычно содержат гидроксильную группу при C_{15} и двойные связи в различных положениях. Структурные типы простагландинов и некоторые характерные их представители приведены в *табл. 5.2.2.2*.

Разные циклопентановые оксипиены обнаружены в последнее время в различных источниках, большей частью — в морских организмах. Некоторые из них являются производными

вышеописанных простагландинов (ацилированные по спиртовым группам, разные эфиры либо макротонные формы, образованные взаимодействием карбоксильной группы с гидроксильной при C_{15}), другие представляют собой самостоятельные подгруппы этого класса оксипиенов. Интересна в этом плане жасмоновая кислота, отличающаяся относительно малым содержанием углерода (C_{12}) и содержащаяся вместе со стереоизомерной ей изожазмоновой как в красных водорослях, так и в наземных растениях, в которых она выполняет функцию росторегулирующего гормона. Обычно жасмоновая и изожазмоновые кислоты существуют вместе, в смеси, с той лишь разницей, что в водорослях доминирует жасминовая кислота, тогда как в наземных растениях — изожазмоновая, к тому же последняя более биологически активна. В качестве примера, иллюстрирующего структурную необыкновенность карбоциклических оксипиенов, приведем недавно найденную группу манзаменов (*табл. 5.2.2.3*).

Жирные спирты и близкие к ним по структуре соединения, образующиеся при их этерификации или элиминировании, также должны быть отнесены к метаболитам жирных кислот, поскольку

Таблица 5.2.2.3.
Различные циклопентановые оксипиены.

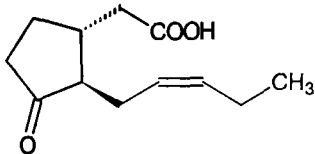
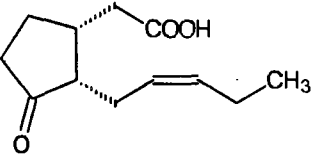
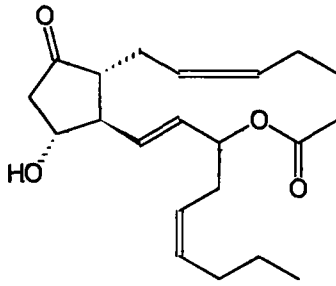
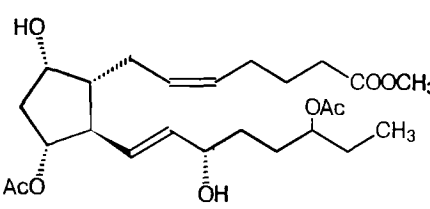
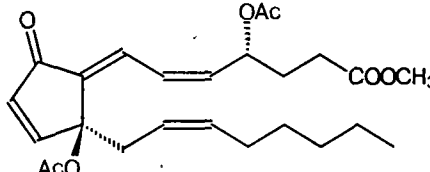
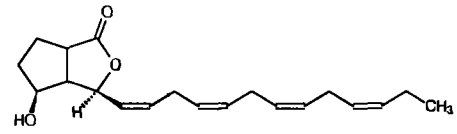
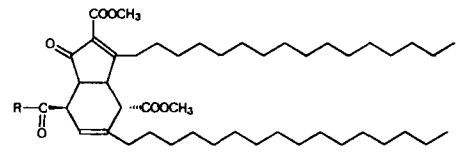
Название	Структура	Источник и свойства
(-)-жасмоновая кислота		Красные водоросли <i>Gelidium latifolium</i>
Изожазмоновая кислота		

Таблица 5.2.2.3 (продолжение).

Название	Структура	Источник и свойства
Лактон PGE ₃		Из <i>Tethys fimbria</i> .
Метил-11,18-диацетокси-PGF _{2α}		Из мягких кораллов <i>Lobophyton depressum</i> .
Клавулон I		Из мягких кораллов <i>Clavularia viridis</i> (серия более 10 близких по структуре соединений под общим названием клавулоны).
Бацилариолиды (Bacillariolides)		Из диатомовых водорослей <i>Pseudonitzschia multiseries</i> (<i>Nitzschia pungens</i>).
Манзаменоны A-F	 R=OH, OCH ₃ , OC ₂ H ₅ , NH ₂ , OC ₄ H ₉ , N-Val.	Из окинавских губок вида <i>Plakortis</i>

они могут быть получены *in vitro* из последних либо реакциями восстановления, либо окислительным декарбоксилированием. В случае прямого восстановления карбоксильной группы до первичной спиртовой, образующийся жирный спирт имеет такое же количество углеродных атомов в основной цепи, как и жирная кислота. Жирные

спирты с меньшим количеством атомов углерода (как правило, n-1) могут образоваться в процессе декарбоксилирования жирных кислот с предварительным α-гидроксилированием или карбонилированием ее. Прямое восстановление карбоксильной группы — процесс достаточно энергоемкий и требует эффективного катализа; тогда

как второй путь энергетически предпочтительнее, хотя и протекает поэтапно — возможно, потому он и выгоднее. На последующих стадиях эти спирты часто ацилируются, образуя ацетаты, дегидратируются, образуя длинноцепочечные

олефины, этерифицируются внутримолекулярно (при наличии двух или более гидроксильных функций в алкильной цепи) с образованием тетрагидрофурановых или пирановых фрагментов в молекулах (схема 5.2.3.1).

Схема 5.2.3.1

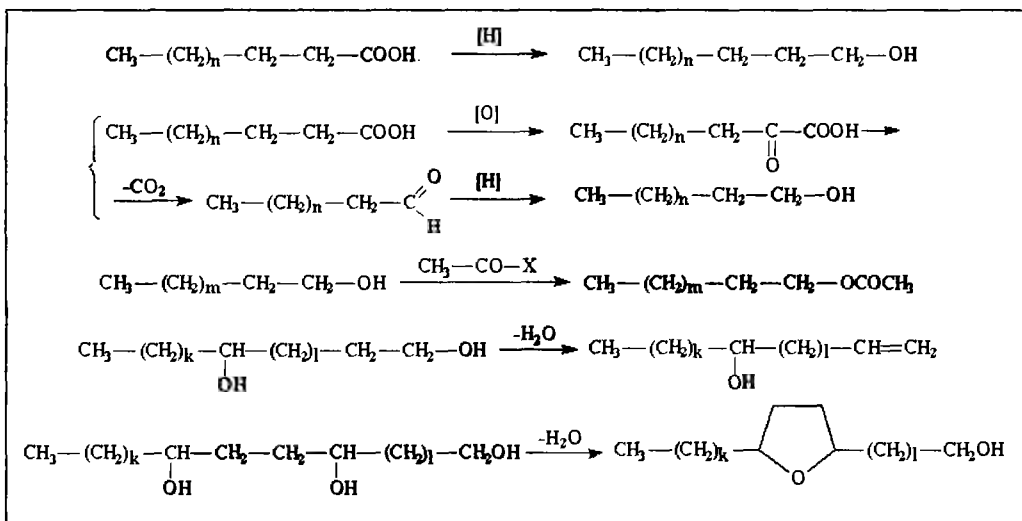
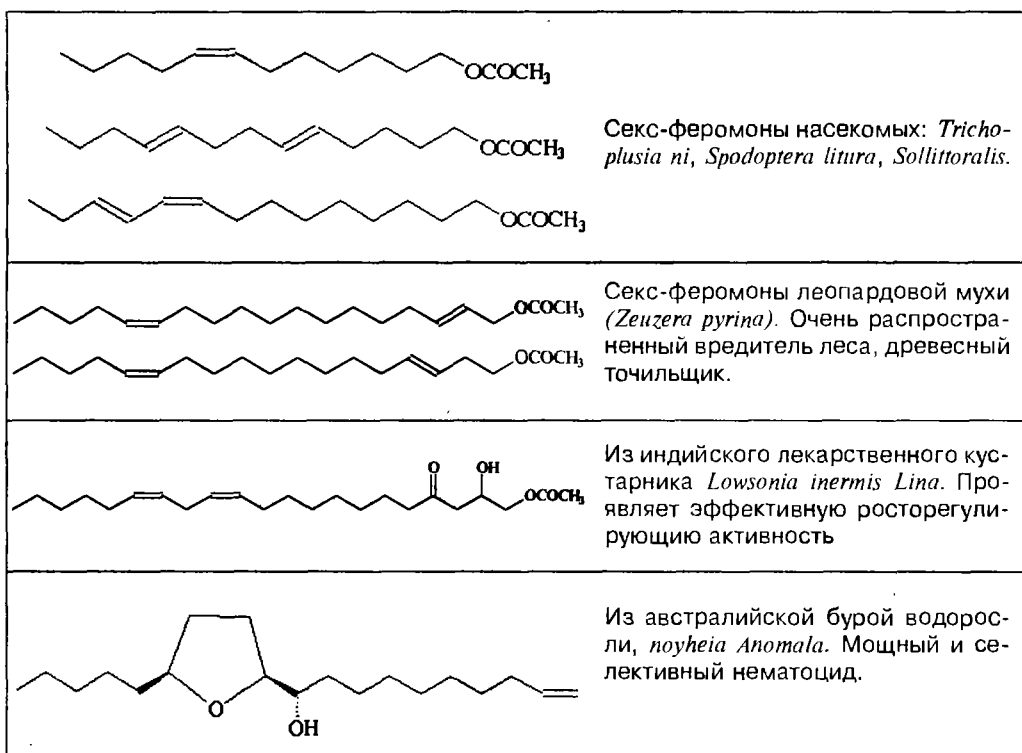


Схема 5.2.3.2



В живых организмах жирные спирты и их производные обычно самостоятельно выполняют определенные биологические функции, многие из них

являются феромонами, среди жирных спиртов найдены соединения с нематодной, антифунгицидной и росторегулирующей активностью (*схема 5.2.3.2*).

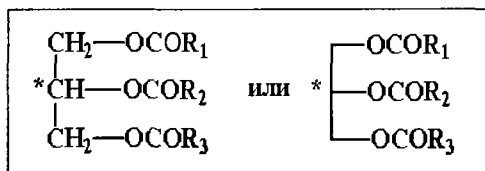
5.3. Жиры и жироподобные производные жирных кислот

Образование сложных эфиров карбоновыми кислотами — наиболее типичный процесс для этой функциональной группы. Жирные кислоты не являются исключением в этом плане, скорее наоборот — это главный процесс для жирных кислот, протекающий *in vivo*. Особую группу сложных эфиров жирные кислоты образуют с многоатомными спиртами (глицерином, в первую очередь) — как правило, это полные эфиры, т.е. этерифицированы все три гидроксила многоатомного спирта.

Жиры. Этерификация глицерина может осуществляться как одним типом жирных кислот, так и различными, причем последний вариант наиболее

распространен. В том случае, когда все три кислоты насыщенные — образуются эфиры, называемые твердыми или животными жирами; если кислоты ненасыщенные — образуются жидкие или растительные жиры. Очень часто природные жиры образованы с одновременным участием насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, а в качестве минорных — циклических и оксигенированных. О распространении жидких и твердых жиров в природе говорить не приходится — это резервные липиды большинства животных и растений, для микроорганизмов глицериды жирных кислот тоже не редкость. Общая формула жиров имеет вид, представленный на *схеме 5.3.1*.

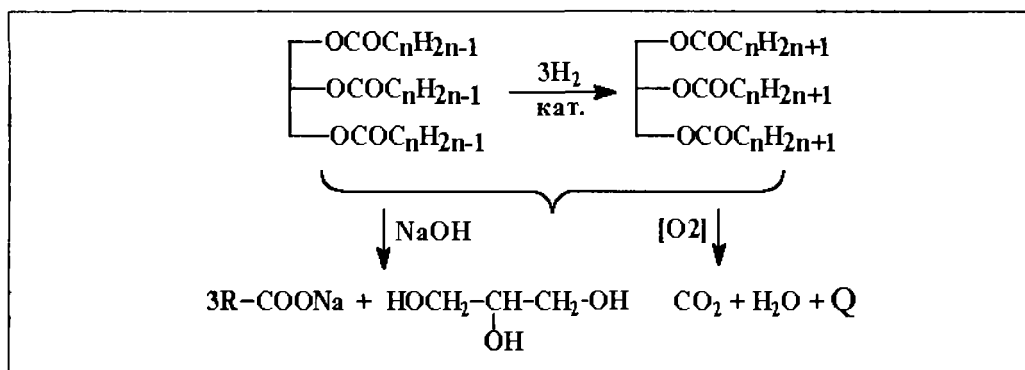
Схема 5.3.1



R_1 , R_2 и R_3 — те самые длинноцепочечные углеводородные радикалы, которые описаны в разделе жирных кислот. Такие глицериды могут существовать в виде трех пар энантиомеров с учетом перестановки радикалов и наличием одного асимметрического центра. Для жиров (как жидких, так и твердых) характерна высокая степень гидрофобности (липофильности), т.е. они нерастворимы в воде, но хорошо растворимы в углеводородах, галогеналканах, спиртах, эфирах. Кроме того, жидкие жиры, т.е. глицериды ненасыщенных кислот, могут быть гидрогенизированы

в присутствии катализаторов (Pt, Pd, Ni) до твердых жиров, в результате чего происходит превращение остатков ненасыщенных кислот в насыщенные. Жиры также используются для получения мыла и глицерина реакцией щелочного гидролиза. Жиры (по причине высокой доли связей C—C и C—H в молекуле) обладают высокой калорийностью, т.е. при их сгорании (окислении) как спонтанном *in vitro*, так и ступенчатом *in vivo*, выделяется тепла почти столько же, как и при аналогичном превращении углеводородного топлива (газ, нефть, уголь). В древности (народами Севера

Схема 5.3.2

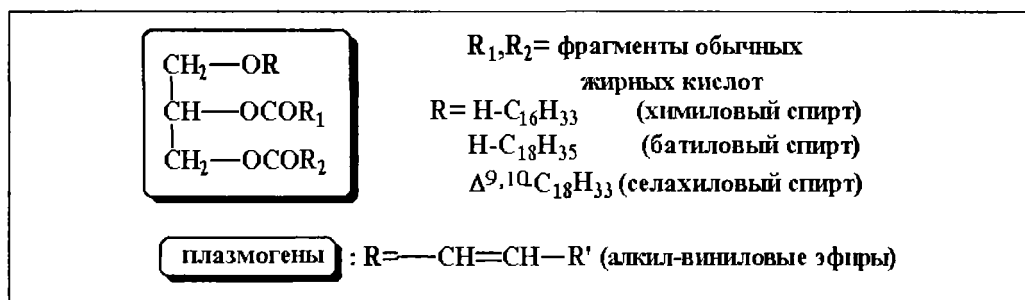


и совсем недавно) жиры использовались в быту в качестве источника тепла и света. А наш организм использует жиры и поныне, в том числе и в качестве “топлива”.

Вышеуказанные производные жирных кислот и глицерина еще относят к классу так называемых нейтральных липидов, поскольку они не содержат свободных функциональных групп, обеспечивающих либо кислотные, либо основные свойства. Поэтому здесь же будет уместно описать и другие виды нейтральных липидов, распространенных в природе в той или иной степени. Из жирнокислотных производных

глицерина сюда относятся *алкилдиацилглицериды* и *плазмологены* — это те соединения, в которых глицерин образует две сложноэфирных связи и одну связь простого эфира. Функция простого эфира может быть насыщенной (алкилдиацилглицериды) и ненасыщенной (плазмологены). Такие липиды найдены в различных органах животных (костный и головной мозг, сердце, плазма крови), в яичном желтке и молочном жире, в растениях и микроорганизмах; но более всего их в морских организмах (звезды, иглокожие, моллюски, некоторые виды рыб).

Схема 5.3.3

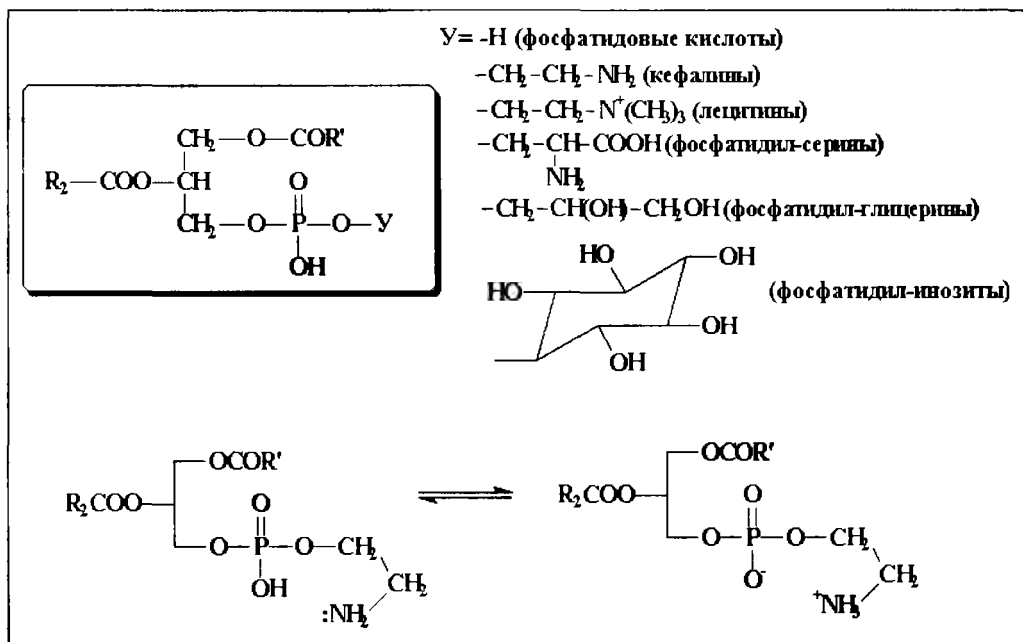


Интересно заметить здесь, что спирты, участвующие в образовании этого вида глицеридов, имеют такой же состав, что и обычные жирные кислоты — факт, указывающий на общность биосинтеза.

Фосфоглицериды образуются при совместной этерификации глицерина

как карбоновыми (жирными), так и минеральными (фосфорной) кислотами. Образующиеся в этом случае фосфатидовые кислоты имеют кислый характер, поскольку фосфорная кислота многоосновная. По этой же причине фосфатидовая кислота сохраняет возможность последующих этерификаций,

Схема 5.3.4



т.е. может образовывать, как минимум, еще одну сложную связь по фосфорно-кислотной группе. В качестве второй спиртовой компоненты, в этом случае, обычно участвуют би- или поли- функциональные гидроксисоединения, такие как β -этанолмин, холин, серин, еще одна молекула глицерина, миоинозит. Чем интересны эти вторые спиртовые компоненты? Во-первых — тем, что некоторые из них, являясь аминами, образуют внутренние соли с фосфорно-кислотной функцией; а во-вторых — все они (в том числе и внутренние соли) обладают ярко выраженной гидрофильностью (схема 5.3.4).

Если мы проанализируем полную структуру любого фосфолипидов, то обнаружим одно из самых ярких свойств этого класса природных соединений — бифильность их по отношению к растворителям, к жидкофазной среде. Длинноцепочечные алкильные радикалы жирнокислотных фрагментов обладают выраженной липофильностью, тогда как фосфатное звено, вместе с остатком второй спиртовой компоненты проявляет сильно выраженную

гидрофильность за счет ионной пары или обилия спиртовых функций с их тенденцией к образованию водородных связей. Такая физико-химическая структура фосфолипидов обеспечивает энергетическую выгодность их упорядоченной агрегации как в виде липидного слоя на границе раздела жидких фаз (вода-липид), так и в форме двойного липидного слоя (липидной поверхности) в воде. По такому механизму образованы липидные биослои, являющиеся основой молекулярной организации биологических мембран (схема 5.3.5).

В ряду фосфолипидов глицеринового ряда иногда встречаются представители (обычно редкие) с достаточно сложной гидрофильной частью молекулы: так, фосфатидил-инозиты могут быть этерифицированы дополнительно одной или двумя фосфатными группами (содержатся в нервных тканях млекопитающих); кардиолипид, найденный в митохондриях и в некоторых бактериях, составлен из трех глицеридных фрагментов и двух фосфатных звеньев (схема 5.3.6).

Схема 5.3.5

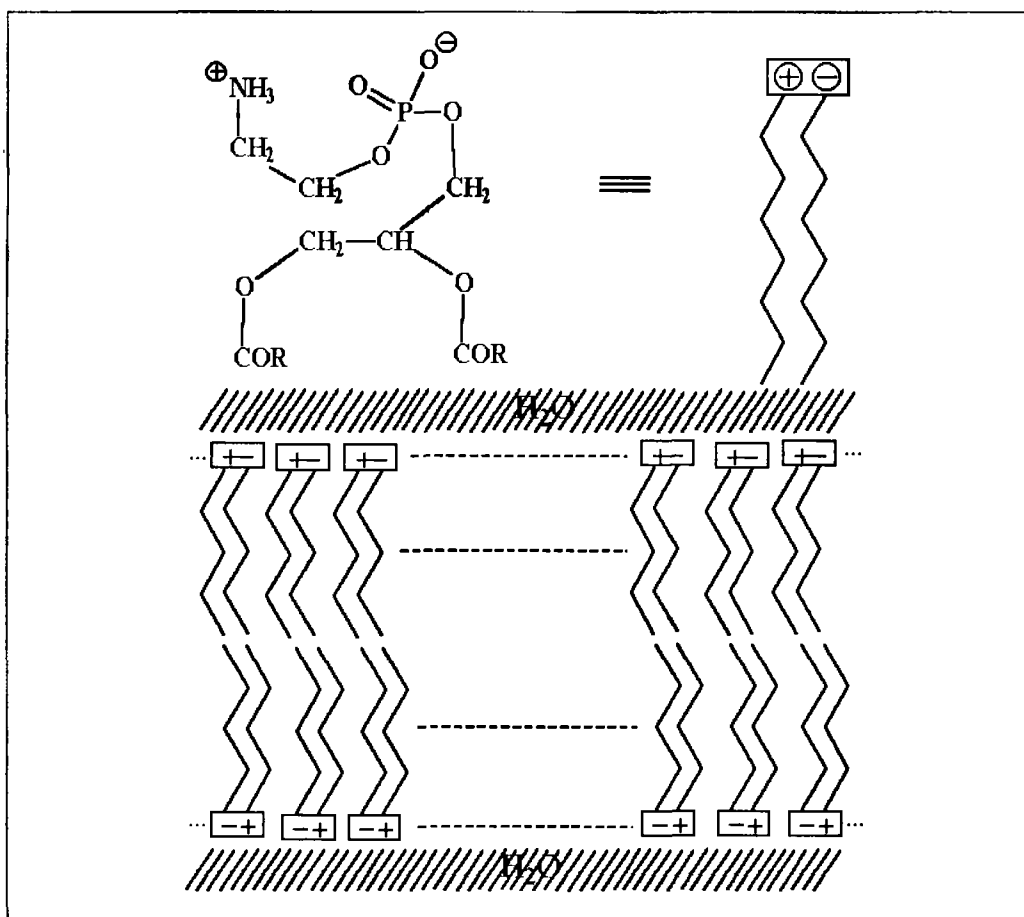
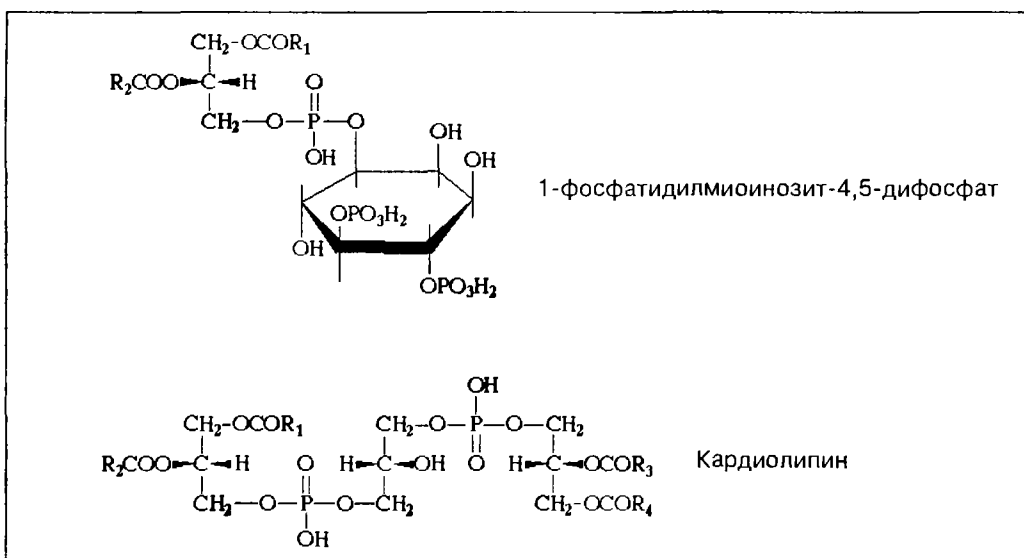


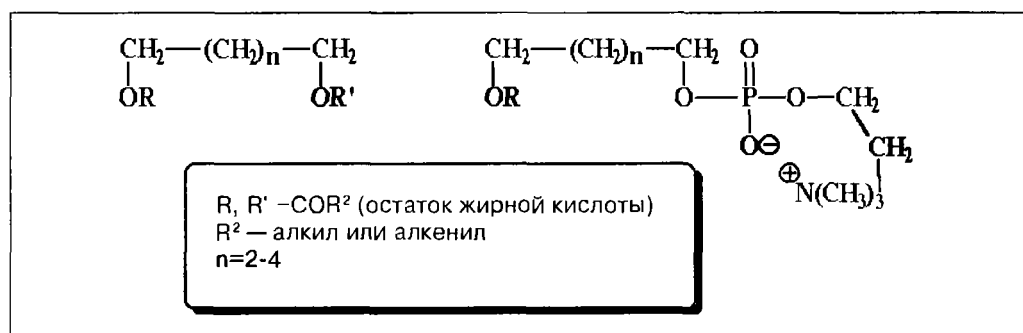
Схема 5.3.6



В тех случаях, когда вместо глицерина в качестве спиртовой компоненты во взаимодействии с жирными кислотами выступают двухатомные спирты (диолы) — образуется группа **диольных липидов**. Гликоли, участвующие в формировании соответствующих липидов, обычно имеют первичные спиртовые группы, разделенные несколькими метиленовыми звеньями (от 2 до 6), а их липидные производные, как и в случае глицерина, могут быть нейтральными или фосфатидными. Диольные

липиды обычно содержатся в тканях животных, семенах растений и микроорганизмах в весьма незначительных количествах — в тысячи раз меньше по сравнению с глицеридами. Обнаружено, что их концентрация может возрастать при усиленной пролиферации клеток: регенерирующая печень, созревающие семена растений. Из их физиологических реакций можно отметить повышение проницаемости мембран и инициирование гемолиза эритроцитов.

Схема 5.3.7

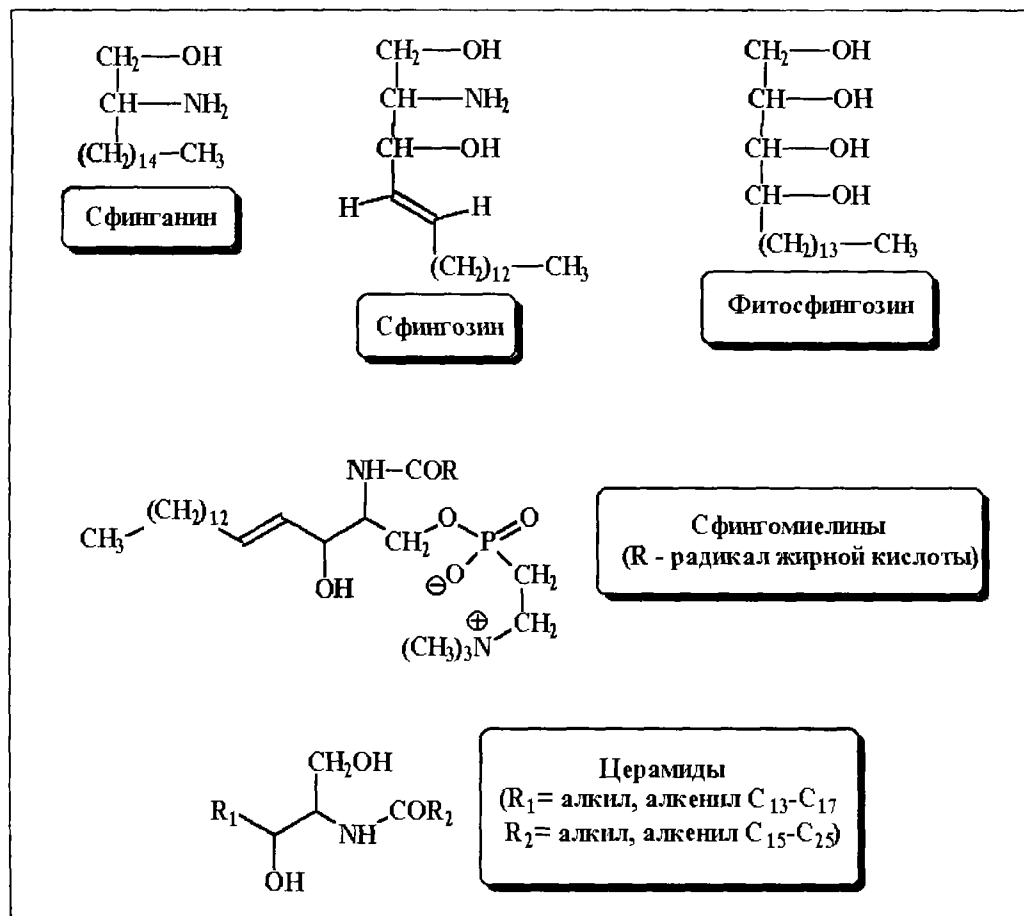


Весьма важную, разнообразную и интересную группу липидов под общим названием **сфинголипиды**, образуют длинноцепочечные аминоспирты — сфингонин, сфингозин и фитосфингозин. Указанные аминоспирты являются диольными. Они содержат алкильную цепочку от 12 до 22 атомов углерода. Сфингозины животных имеют олефиновую связь в основной цепи, сфингозины растений — дополнительную спиртовую группу (схема 5.3.8).

Как правило, жирная кислота, взаимодействуя со сфингозинами по аминогруппе, образует соответствующий замещенный амид, а фосфорная кислота этерифицирует первичную спиртовую группу, остальные спиртовые группы (одна или две) — обычно свободны. В церамидах все спиртовые группы остаются свободными. Фосфатная группа, как и во всех фосфолипидах, этерифицируется далее, образуя эффективную гидрофильную группу.

Интересная группа соединений образуется как бы на границе существования двух важных классов соединений — липидов и углеводов. В зависимости от соотношения липидных и углеводных фрагментов, эти соединения определяют как **гликолипиды** (в самом общем случае), выделяя в них группу **липо-полисахаридов**. В природе эти соединения распространены очень широко — они обнаружены в растениях, животных и микроорганизмах. В последнем случае, для микроорганизмов, характерно присутствие липо-полисахаридов, которые играют важную роль в их жизнедеятельности: участвуют в формировании клеточных мембран, в транс-мембранном транспорте различных соединений, являются эндотоксинами, антигенами, рецепторами бактериофагов. В организмах человека и животных полисахаридный фрагмент этих липидов, направленный в сторону окружающей среды от клеточной

Схема 5.3.8



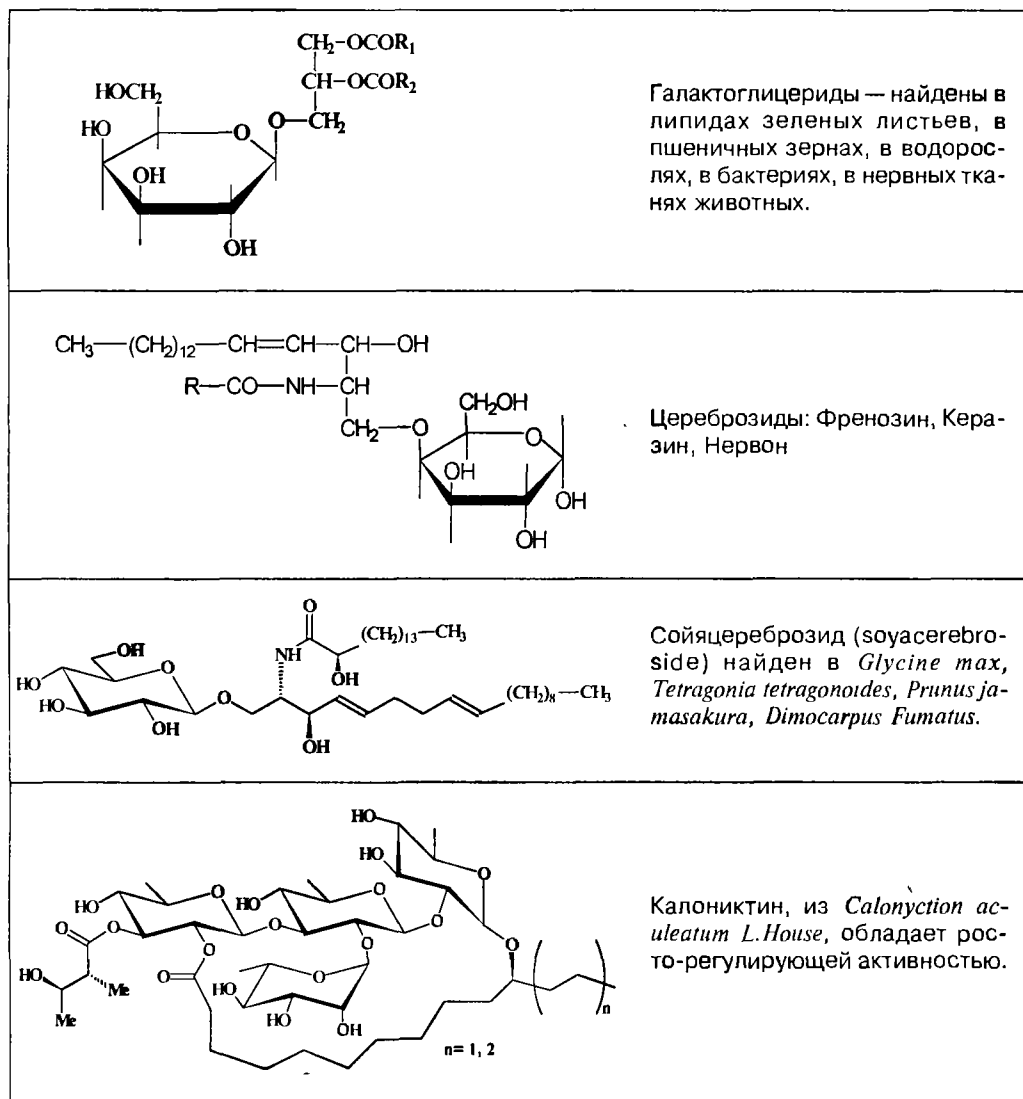
оболочки, определяет узнавание бактерий и соответствующий иммунный ответ.

Разнообразие гликолипидов обусловлено варьированием их липидного и углеводного фрагмента. Они могут быть производными глицеридов, диольных липидов, сфинголипидов, а их углеводную часть составляют моносахариды, олигосахариды и полисахариды различной структуры — в последнем случае вариантов, конечно же, очень много, что и обеспечивает их иммунную способность.

Как видно из формул приведенных представителей класса гликолипидов, связи липидной и углеводной частей молекул могут быть как О-гликозидные, так и просто-эфирные (схема 5.3.9).

Вторую группу природных биологически важных соединений двойственной принадлежности по классам, после гликолипидов образуют *липopeптиды*, молекулы которых представлены ковалентно связанными липидным и полипептидным фрагментами. Со стороны липидной части, эта связь может быть рассмотрена как N-замещенная амидная, где амидный фрагмент образуется взаимодействием концевой аминогруппы полипептида с карбоксильной группой жирной кислоты. Типичное содержание аминокислотных остатков в полипептидной цепи — от 4 до 16, в тех же случаях, когда содержание этих остатков велико — соединения классифицируются как липопротеины (схема 5.3.10).

Схема 5.3.9



Полипептидная цепочка состоит обычно из протеиногенных аминокислот, с той лишь разницей, что они могут иметь как L-, так и D- конфигурацию, а также дополнительную функционализацию. Кроме цепной структуры, липопептиды часто образуют циклопептидную и депси-пептидную структуры.

Принципиального химического различия между липопептидами и липопротеинами нет, как нет и отчетливой границы между полипептидами и белками.

Увеличение молекулярной массы при переходе от липопептидов к липопротеинам сказывается на определенных физико-химических характеристиках (растворимость, вязкость и др.) и более существенно — на их биологической функциональности. Так, установлено, что липопротеины входят в структуру клеточных мембран, либо локализуясь на поверхности липидного бислоя, либо внедряясь в него, согласно "жидко-мозаичной модели", тогда как более низкомолекулярные липопептиды

Схема 5.3.10

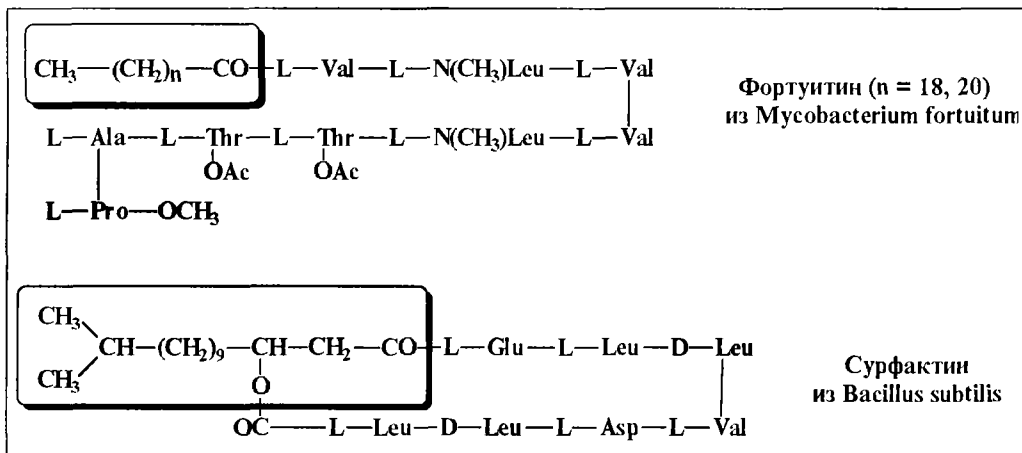
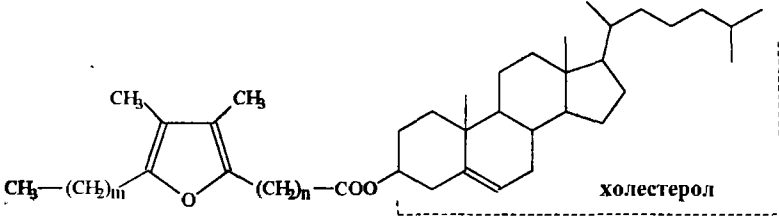


Схема 5.3.11

Жирная кислота	$\text{R}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}'$	Жирный спирт
Пальмитиновая		Цетиловый
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{COOH}$		$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CH}_2\text{OH}$
Тетракозановая (лигноцериновая)		Гексакозанол (цериловый)
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{22}-\text{COOH}$		$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{24}-\text{CH}_2\text{OH}$
Гексакозановая (церотиновая)		Триактанол (мирициловый)
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{24}-\text{COOH}$		$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{28}-\text{CH}_2\text{OH}$
$\text{C}_{15}\text{H}_{31}-\text{COO}-\text{C}_{16}\text{H}_{33}$		Цетин — главная компонента (~98%) спермацета китов и кашалотов.
$\text{C}_{25}\text{H}_{51}-\text{COO}-\text{C}_{16}\text{H}_{33}$		Основной эфир (96%) китайского воска — вырабатывается червцом <i>Coccus ceriferus</i>
$\text{C}_{25}\text{H}_{51}-\text{COO}-\text{C}_{30}\text{H}_{61}$		Входит в состав пальмового воска (~80%)
$\text{C}_{87}\text{H}_{170}(\text{OH})_2-\text{COO}-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ миколевая кислота	$n = 15, 17$	Восковые покрытия туберкулезных бактерий и бактерий лепры
 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_m$ $m = 2, 4$ $(\text{CH}_2)_n-\text{COO}$ $n = 6, 8, 10$ холестерол		В плазме крови человека

не удерживаются клетками и выделяются (это характерно для микроорганизмов) в окружающую среду, выполняя определенную экологическую функцию — например, бактерицидную.

Липопептиды наиболее характерны для микроорганизмов (грам-положительных бактерий, актиномицет некоторых видов низших грибов).

Не очень разнообразную, но все же заметную группу жироподобных производных жирных кислот представляют *воски*, являющиеся сложными эфирами неразветвленных жирных кислот и жирных спиртов. В состав этих “жирных” эфиров чаще всего входят пальмитиновая, церотиновая и маноцериновая кислоты, а также цетиловый и цериловый спирты. Все вышеуказанные спирты — неразветвленные первичные. Иногда в образовании восков участвуют и первичные спирты — такие как эйкозанол-2 и октадеканол-2. В состав некоторых животных восков (ланолин) входят сложные эфиры обычных жирных кислот и циклического спирта холестерина. Сложные эфиры холестерина и редких жирных кислот (например, фурановые жирные кислоты) достаточно часто встречаются в морских организмах, входят в состав плазмы крови человека. Кислотоупорные бактерии,

в частности микобактерии туберкулеза и лепры, защищены восковой оболочкой, обеспечивающей им устойчивость к внешним воздействиям. Эта оболочка образована эфирами микловых кислот и вышеуказанных вторичных спиртов (C_{18} и C_{20}).

Растительные воски, покрывающие в виде тонкого налета или пленки листья, стебли и плоды растений, защищают последние от излишней потери влаги. Их примерами являются карнаубский воск, покрывающий листья бразильской пальмы *Copernicia cerifera*, и пальмовый воск, покрывающий ствол пальмы *Geroxilon ondlicoka*.

По химическим и физико-химическим свойствам воски близки к жирам, отличаясь от последних большей инертностью, особенной устойчивостью к гидролизу — они могут быть гидролизваны с трудом и только в щелочной среде. Для них также нехарактерно окисление по типу “прогоркания”. Гидрофобность восков также более ярко выражена по сравнению с глицеридами, фосфолипидами и другими жироподобными соединениями — они вообще не образуют поверхностно-активных пленок и макроструктур, подобных липидным бислоям.

5.4. Биосинтез жирных кислот и их производных

Стартовой реакцией биосинтеза жирных кислот считается (и это вполне надежно доказано) образование так называемого “активного” ацетата из пировиноградной кислоты и кофермента А. Суммарное уравнение реакции включает нуклеофильную атаку тиольной группой углерода карбонильной функции и декарбоксилирование пировиноградного фрагмента с сопутствующими окислительно-восстановительными процессами (*схема 5.4.1*).

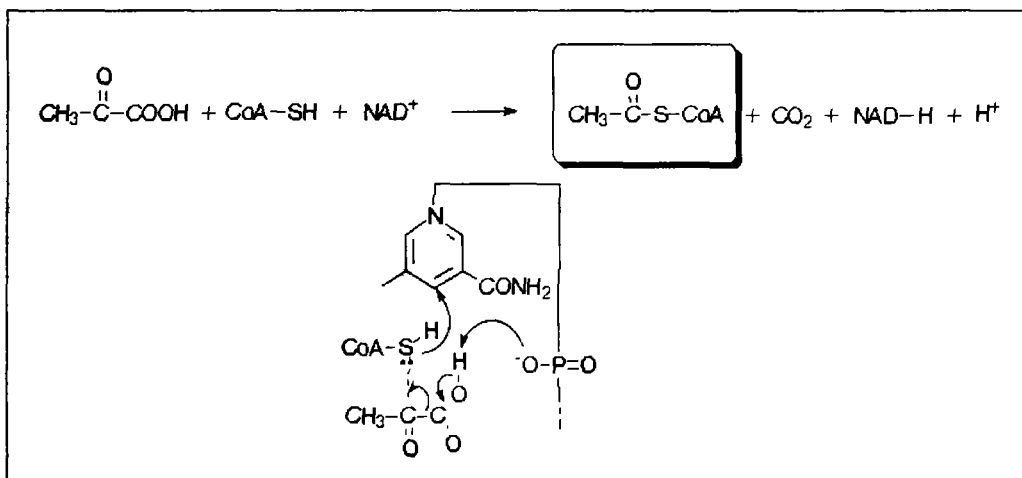
Тиольная группа является активным центром кофермента А (CoA-SH), в качестве окислителя выступает кофермент NAD^+ — в общем, весь процесс

катализируется мультиферментным комплексом, представленным высокоинтегрированной системой из трех видов ферментов.

Учитывая тот факт, что все ферменты этого процесса связаны в единую тесную систему, можно представить и сами реакции в виде единой системы, которая отражает как химическую природу основных этапов, так и определенную степень их согласованности.

Молекула CoA-S-Ac замечательна тем, что она имеет два реакционных центра — электрофильный и нуклеофильный, которые обеспечивают процесс сшивки ацетильных фрагментов.

Схема 5.4.1



Электрофильным центром является углеродный атом карбонильной группы, при атаке которого нуклеофилом (карбанионом, например) реализуется замещение коферментной функции (CoA-S-). Нуклеофильную активность в молекуле “активного ацетила” в условиях основного катализа проявляет метильная группа: основание отщепляет от метила ацетильного фрагмента закисленный водород, формируя таким способом карбанионный центр. Суммируя эти возможности ацетил-S-CoA, нетрудно увидеть, что одна молекула активного ацетила выступает в роли нуклеофила и может замещать коферментный фрагмент другой такой же молекулы, образуя уже четырехуглеродный фрагмент — ацетоацетил-S-CoA.

Но, как оказалось, Природа очень хорошо “изучила” классическую органическую химию, из которой мы знаем, что карбанионный центр наиболее легко генерируется в производных малоновой кислоты — даже слабые основания отщепляют протон от метиленовой группы малонового эфира. Поэтому второй путь образования ацетоацетил-S-CoA выглядит так: ацетил-S-CoA переводится в малонил-S-CoA; активированный основанием малонил-S-CoA атакует вторую, немодифицированную, молекулу ацетил-S-CoA, образуя малано-ацетил-S-CoA;

последний декарбоксилируется до ацето-ацетил-S-CoA (схема 5.4.2). Второй путь несколько более длинный, но зато он более энергетически выгодный, так как каждая стадия требует небольшой энергии активации, т.е. общий энергетический барьер процесса преодолевается по ступенькам, что более удобно, а иногда и единственно возможно для живых систем.

Процесс нуклеофильного замещения -S-CoA фрагмента уже в молекуле ацето-ацетил-S-CoA может совершиться вновь по одной из приведенных выше схем по точно тому же механизму, образуя уже шестиуглеродный фрагмент все с той же коферментной группой на конце молекулы. Таким образом, процесс наращивания углеродной цепи может продолжаться и далее, образуя соединения общей формулы $[\text{CH}_2\text{-CO}]_n\text{-S-CoA}$, называемые поликетидами. А описанный выше биосинтетический путь называется поликетидным.

Полное восстановление всех кетонных групп поликетидов, которое обычно происходит в процессе сборки цепи, и гидролиз концевой ацетатной группы приводит к насыщенным жирным кислотам. Кстати, из этой схемы вполне очевидным становится правило “четного количества углеродов” в основных нормальных жирных кислотах.

Схема 5.4.2

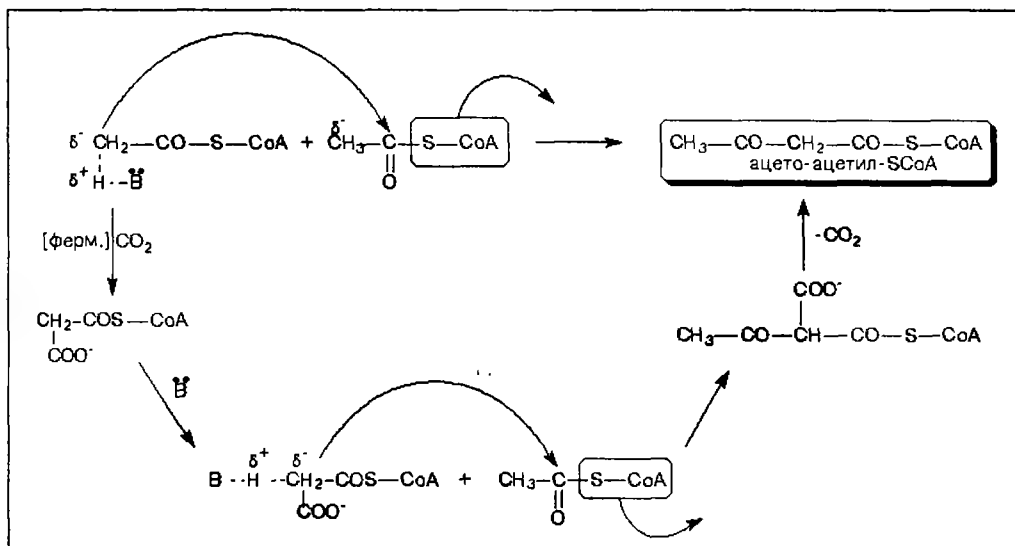
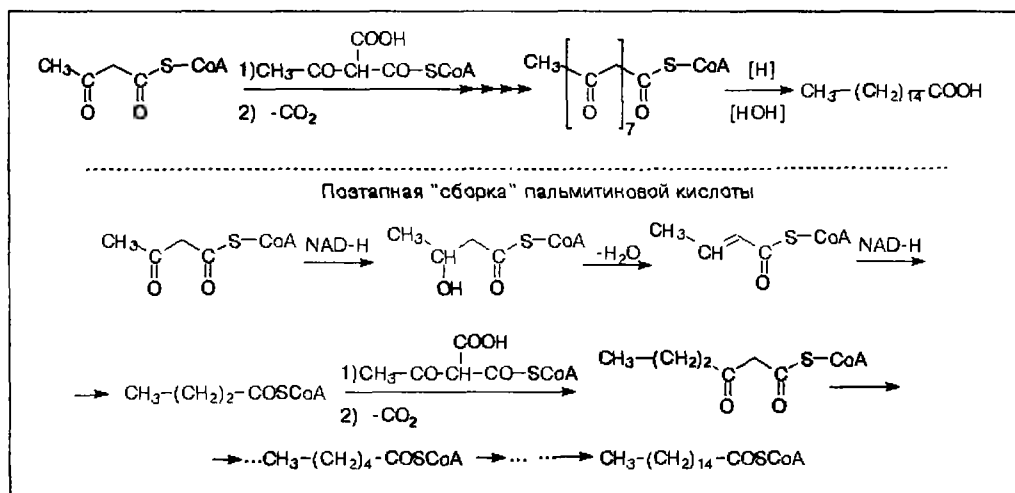


Схема 5.4.3



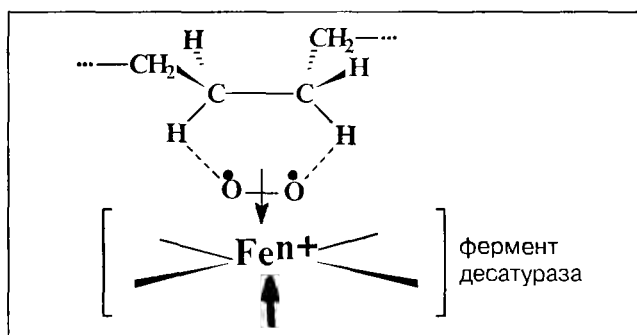
Пальмитиновая кислота является первым самостоятельным продуктом биосинтеза жирных кислот. В последующем она может удлиняться до насыщенных кислот C_{18} и т.д. по тому же механизму "ацильной сборки", либо включаться в последующие биосинтетические превращения. Из последующих (после сборки алкильной цепи) реакций насыщенных жирных кислот необходимо выделить образование ненасыщенных жирных кислот — олеиновой кислоты из стеариновой, как

первоочередной. Эта реакция катализируется ферментом Δ^9 -десатуразой в присутствии молекулярного кислорода и NAD-H. Этот фермент селективен по месту образования двойной связи ($\text{C}^9\text{—C}^{10}$) и ее конфигурации (цис=Z). Эта селективность указывает на механизм процесса, как синхронного цис-элиминирования с предварительной фиксацией карбоксильной группы кислоты на определенной функции фермента. Известно, что фермент десатураза в своей простетической группе содержит

ион железа ($\text{Fe}^{2+} \rightleftharpoons \text{Fe}^{3+}$), участвующий в переносе электрона, поскольку процесс дегидрирования, в общем случае — это процесс окисления. Установлено также, что кислород вступает в реакцию на уровне десатуразы, являясь акцептором водородных атомов. Так

что процесс цис-дегидрирования стеариновой кислоты до олеиновой может быть представлен схемой с элементом переходного состояния, включающего атом железа + молекула кислорода + фрагмент алкильной цепи в гош-конформации (схема 5.4.4).

Схема 5.4.4



Следующий важный, распространенный и разнообразный метаболический процесс в ряду жирных кислот — это их оксигенирование. Оксигенированию, как правило, подвергаются ненасыщенные (особенно метилен-разделенные полиеновые) жирные кислоты, образуя гидроксипроизводные (например, лейкотриены), эпоксикислоты и фурановые кислоты, а также карбоциклические оксипилены (например, простогландины). Реакции оксигенирования катализируются большой группой ферментов — липоксигеназами. Очевидно, что это близкие по структуре ферменты, так как они все активируют молекулу кислорода и различаются лишь своей селективностью по структуре жирной кислоты и месту кислородной атаки на ее углеродной цепи.

Окисление жирных кислот, имеющих метилен разделенные олефиновые связи, может протекать по двум механизмам: либо это первоначальное отщепление радикала водорода от метиленового звена с образованием сопряженного пентадиенил радикала, оксигенирование которого проходит по одному из концевых углеродов этой сопряженной системы, либо это

синхронное присоединение O_2 по гипер-сопряженной аллильной системе. И тот и другой механизмы контролируются ферментами γ -липоксигеназами, которые обеспечивают активацию молекулы кислорода (обычно они содержат ион железа) и конфигурационную селективность гидроксирования. В любом случае, мы получаем гидроперекисную кислоту с вторичной аллильно-перекисной функцией и сопряженным диеновым фрагментом E, Z-конфигурации. Гидроперекиси непредельных жирных кислот далее претерпевают несложные *in vivo* трансформации либо в соответствующие гидроксикислоты, либо в фурановые жирные кислоты (схема 5.4.5).

Экспериментально показано, что образование лактоновых метаболитов жирных кислот, нередко встречающихся в различных организмах, также контролируется ферментом с участием HS-CoA. Гидроксикислоты в коферментно связанной форме используют свою спиртовую функцию в качестве нуклеофила, для этого она может активироваться любым основанием из этого же кофермента (фосфат-анион или азотистый гетероцикл — аденин),

Схема 5.4.5

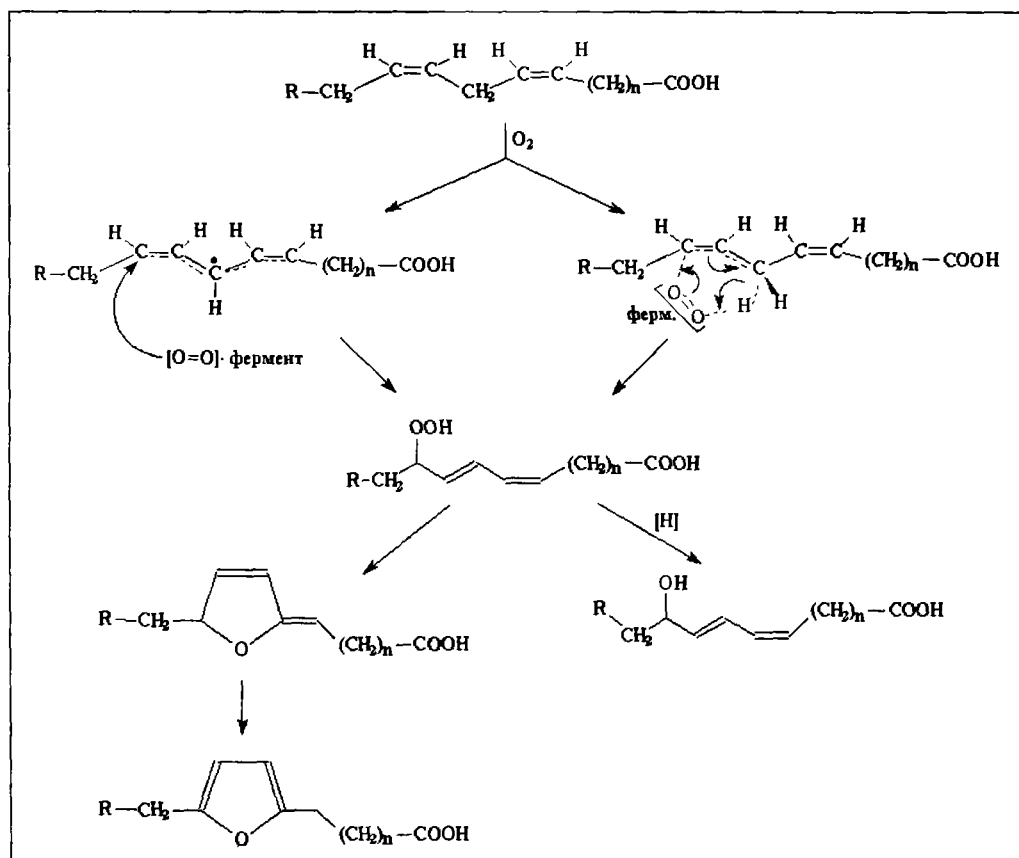
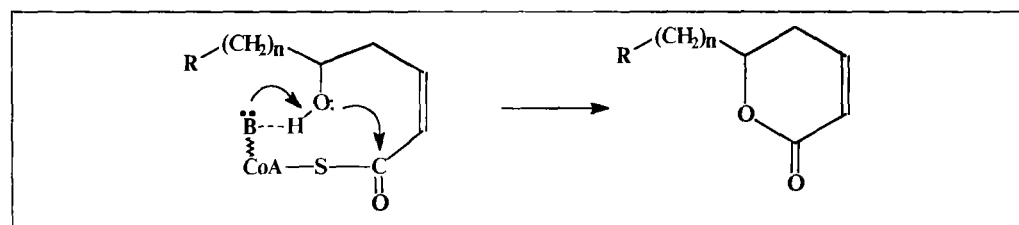


Схема 5.4.6

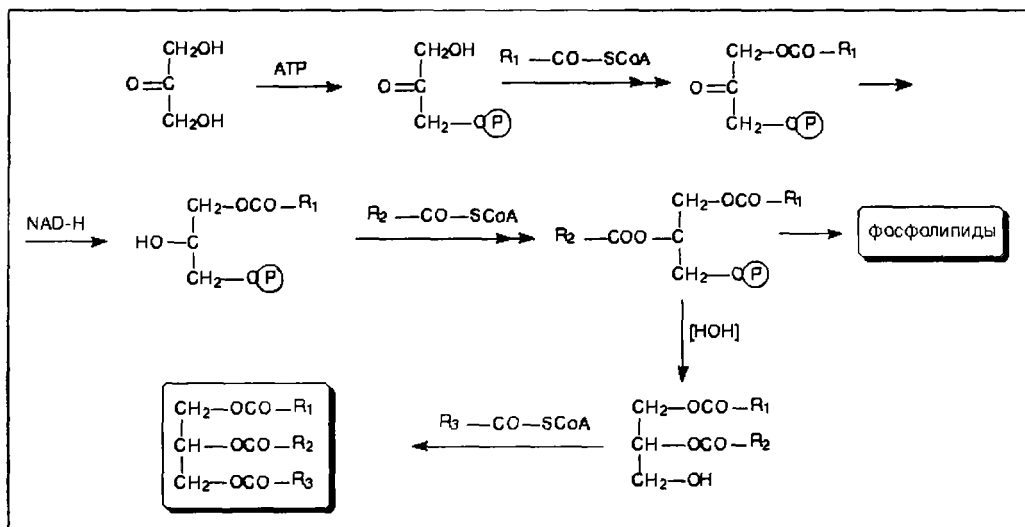


замещающего S-CoA фрагмент. Эта циклизация может быть осуществлена на различных стадиях формирования и функционализации углеродного скелета молекулы.

Вышеописанное образование лактона фактически может быть определено как внутримолекулярная реакция перэтерификации с участием тиозфира жирной кислоты. Такая реакция может протекать и межмолекулярно (и это интересно), если в качестве спиртовой

компоненты выступает глицерин, а вернее, его производное или предшественник, а жирная кислота, как и в предыдущем случае, активирована по карбоксильной группе коферментом А. Теперь вполне очевидно, что продуктами такой перэтерификации будут жиры и жироподобные соединения — липиды. В различных организмах биосинтез липидов осуществляется различными, но достаточно близкими путями. Как уже упомянуто, жирная кислота

Схема 5.4.7



синтезируется самостоятельно и в коферментно связанной форме взаимодействует с глицерином. Но вариант участия собственно глицерина редок, так как процесс с участием трех свободных гидроксильных групп не обеспечит структурной селективности, если необходимо ввести различные кислотные остатки. Обычно реакция начинается от дигидроксиацетона или от 2,3-дигидроксипропанола — оба они образуются при катаболизме углеводов. Здесь мы опишем схему биосинтеза липидов (как наиболее селективную), стартуя от дигидроксиацетона (схема 5.4.7).

На первом этапе дигидроксиацетон фосфорилируется по одной спиртовой

функции, образуя соответствующий фосфат. Оставшаяся свободная гидроксильная группа теперь может быть достаточно однозначно ацилирована коферментно связанной жирной кислотой. На следующей стадии карбонильная группа с помощью NAD-H восстанавливается до спиртовой, которая в свою очередь может быть этерифицирована уже другой молекулой коферментно активированной жирной кислоты. Таким образом, образуется фосфатидная кислота, которая далее может идти на формирование фосфолипидов либо при гидролизе высвободить еще одну спиртовую функцию для окончательного ацилирования, образуя триглицериды — жиры.

Глава 6.

ИЗОПРЕНОИДЫ-I

Это огромная группа природных соединений, чрезвычайно распространенных как в мире животных, так и в мире растений. Изопrenoиды являются продуктами вторичного биосинтеза. Многие из них содержатся в очень малых дозах ($10^{-6}\%$), тогда как другие часто составляют до нескольких процентов в расчете на сухой вес той части растения, откуда они извлекаются. Изопrenoидами эти соединения называются в связи с тем, что углеродный скелет этих молекул как бы составлен из изопреновых (изопентановых) фрагментов. Изопrenoиды обычно подразделяют на терпены (терпеноиды), стероиды и каротиноиды. Если биологические функции двух последних групп

ясны, то многие терпены все еще считают продуктами “тупикового звена” в биосинтезе природных соединений, хотя скорее всего, это мнение связано пока что с незнанием этих функций. Структурно все изопrenoиды могут всегда быть разделены (схематически) на изопреновые остатки — “изопреновое правило” Ружички — которые чаще всего соединены между собой по принципу “голова к хвосту”.

Безусловно, имеются нарушения этих правил, которые связаны с последующими превращениями первично образованных “правильных” изопrenoидов в реакциях функционализации-дефункционализации и скелетных перегруппировках.

6.1. Терпены и терпеноиды

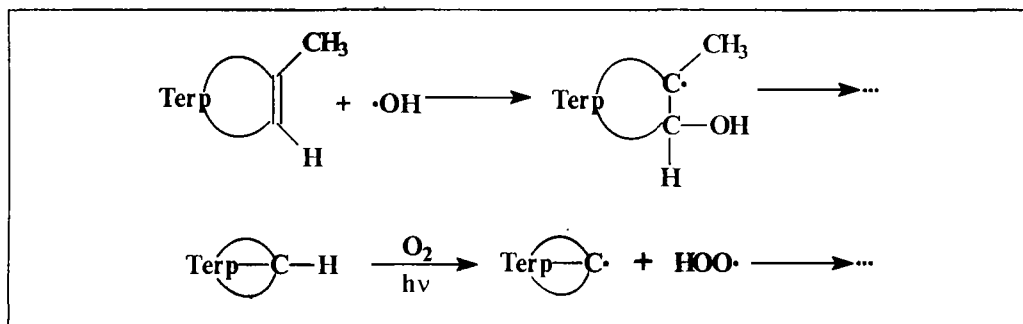
Обычно термин *терпены* применяется для обозначения соединений, содержащих целое число изо- C_5 -фрагментов независимо от того, содержатся ли в их молекулах другие элементы, чаще всего кислород. *Терпеноиды* — это соединения с различным числом углеродных атомов, но структурными их предшественниками являются правильные терпены, т.е. они образованы реакциями вторичного метаболизма терпенов. Иногда терпенами называют только углеводороды соответствующего состава и структуры, а терпеноидами — любые их производные и метаболиты. Но эти два понятия, как и сами классы соединений, так тесно взаимосвязаны между собой, что принципиального различия в терминологии можно и не делать. В общем, это терпены и терпеноиды.

Терпены и терпеноиды распространены в растительном мире чрезвычайно широко: это эфирные масла

практически всех пахнущих растений (запах розы, полыни и т.д.), смолообразование и смолы выделение хвойных растений под общим названием “живица”. Живицы хвойных являются наиболее богатыми источниками самых различных терпенов как по номенклатуре, так и по количественному содержанию. В животных организмах терпены встречаются нечасто и обычно являются минорными компонентами, но продукты их метаболизма (это касается, в первую очередь, высших изопrenoидов — ди-, три- и тетратерпенов) — явление для многих животных, включая человека, не то чтобы нередкое, а обязательное и очень значительное (витамины, гормоны и др.).

С широким распространением терпенов в природе, с их разносторонним применением в деятельности человека, с их летучестью связана еще одна интересная природная проблема — химия атмосферы. Забегая вперед,

Схема 6.1.1



отметим, что для терпенов весьма характерны реакции радикального типа, обязанные их олефиновым фрагментам и бициклическим фрагментам с третичным атомом углерода — они могут взаимодействовать с теми элементарными радикальными частицами, которые постоянно образуются в атмосфере ($\cdot\text{NO}$, $\cdot\text{O}$, $\cdot\text{OH}$ и т.д.), а с другой стороны, они могут сами генерировать некоторые из них при взаимодействии с молекулами атмосферы на свету (схема 6.1.1).

Учитывая масштабность терпеновых испарений (сосновые леса, некоторые промышленные работы), следует принимать во внимание эти реакции,

которые могут иметь для состояния атмосферы как положительные, так и нежелательные последствия.

Классификация терпенов достаточно однозначная и основана на количестве изо- C_5 -остатков в молекуле, при этом за единицу терпена принят фрагмент (молекула) из двух изопреновых звеньев — в силу исторических причин: до недавнего времени найденные в природе терпены имели минимальный углеродный состав C_{10} . И только недавно во многих растениях в очень малых концентрациях были найдены собственно изопрен и его производные.

В итоге их классификация выглядит следующим образом (табл. 6.1.1).

Таблица 6.1.1

Тип	Число атомов углерода	Пример	
		Строение	Название
Гемитерпены	5		Изопрен
Монотерпены	10		Гераниол
Сесквитерпены	15		Фарнезол

Таблица 6.1.1 (продолжение)

Дитерпены	20		Геранил-гераниол
Сестертерпены	25		Офноболин А
Тритерпены	30		Сквален
Тетратерпены	40		Фитоин
Политерпены	от 7×10^3 до 3×10^5		Каучук

6.2. Гемитерпены

Как уже упоминалось, простейший и фундаментальный представитель этого ряда — изопрен, производимый современной промышленностью в тысячах и тысячах тонн — в природных объектах, в растениях, был найден в очень малых количествах (хотя и повсеместно) с помощью высокоэффективной масс-спектрометрии. В следовых же количествах и также во всех растениях

присутствуют фосфорилированные гемитерпены — Δ^2 -изопентилпирофосфат и Δ^3 -изопентилпирофосфат, являющиеся ключевыми интермедиатами в биосинтезе всех терпенов. В растениях часто обнаруживают связанные гемитерпены, т.е. соединения другого класса, содержащие изо- C_5 -заместитель. Это некоторые алкалоиды, пурины, пирановые гетероциклы (*схема 6.2.1*).

Схема 6.2.1

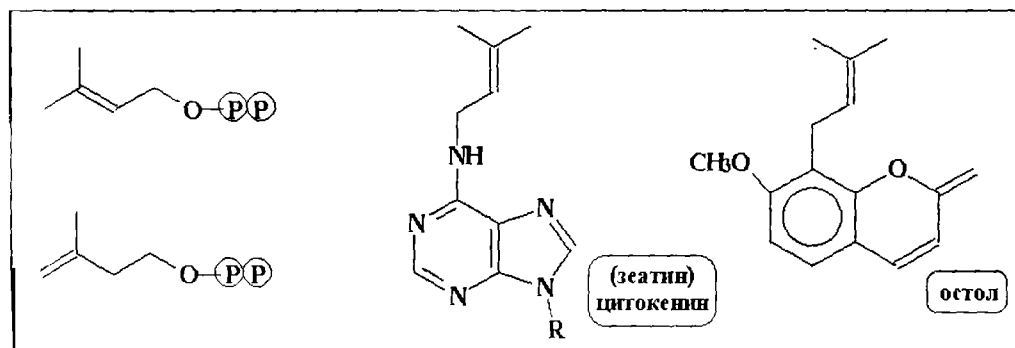
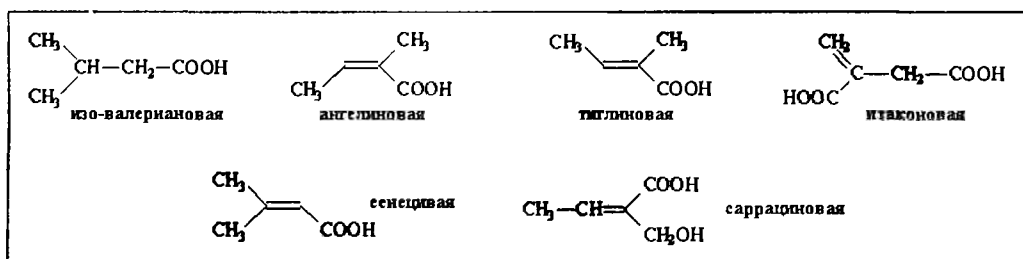


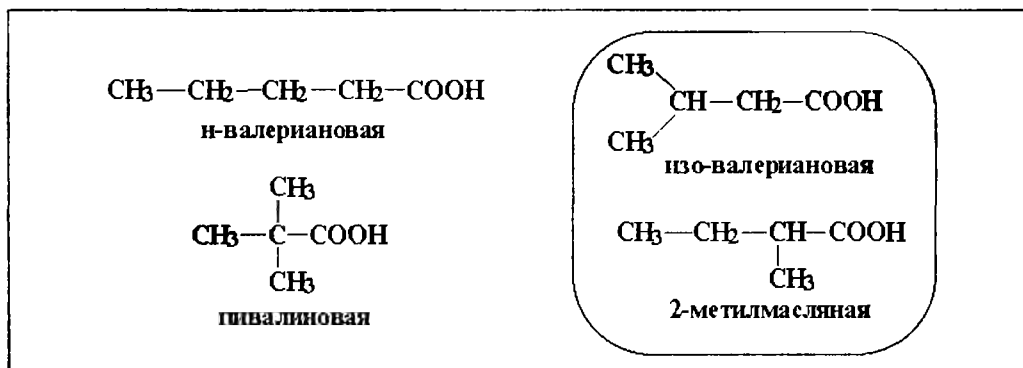
Схема 6.2.2



Формально (т.е. на основании структуры углеродного скелета) к гемитерпенам могут быть отнесены часто встречаемые в природных объектах кислоты: изовалериановая, тиглиновая и ангелиновая, итаконовая и др. (схема 6.2.2). Но пока неясно, принадлежат ли они к терпенам по пути биосинтеза, так как все терпены характеризуются

единственным биосинтетическим путем образования — через мевалоновую кислоту. Хотя, учитывая тот факт, что эти кислоты часто сопровождают терпены (в виде эфиров некоторых из них) и то, что нетрудно построить теоретическую модель их биосинтеза, общую с терпенами, можно ожидать, что они все же окажутся истинными гемитерпенами.

Схема 6.2.3



Показательна в этом плане ситуация с валериановыми кислотами — из четырех возможных изомерных кислот этого состава в природе не обнаружены н-валериановая и пивалиновая

кислоты, тогда как изовалериановая и 2-метилмасляная кислоты, имеющие изопреноидный скелет, в природных источниках найдены, и не редко (схема 6.2.3).

6.3. Монотерпены

Изопреноиды углеродного состава C_{10} в количественном отношении (по весу, по валу) занимают лидирующее положение среди всех терпенов — в живице хвойных количество некоторых из них достигает 50% при наличии нескольких десятков представителей этого класса в смеси. Монотерпены

очень широко представлены у высших растений, они часто содержатся в особых секреторных железах как важные компоненты эфирных масел. Эфирные масла продуцируются чаще всего у растений из семейств *Labiatae*, *Pinaceae* и *Umbelliferae*. По-видимому, только растения из класса *Violales* не синтезируют

монотерпены в заметных количествах. Обычно свободные монотерпены — достаточно летучие вещества с сильным и оригинальным ароматом, что используется в производстве душистых веществ. В силу своей летучести, они постоянно испаряются растениями в процессе вегетации, а в лаборатории их выделяют из растительного сырья перегонкой с водяным паром. Монотерпены, содержащие спиртовые

группы, могут находиться в растениях в связанной форме — в виде гликозидов, что способствует их удерживанию и пролонгированному использованию.

Классификация монотерпенов, как и всех последующих классов терпенов, основана на строении углеродного скелета молекул — в зависимости от степени его циклизации и структуры цикла (*табл. 6.3.1*).

Таблица 6.3.1.
Основные структурные типы монотерпенов.

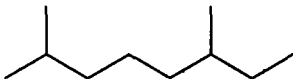
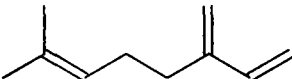
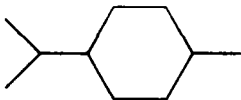
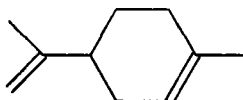
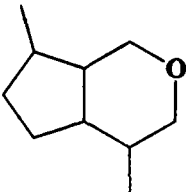
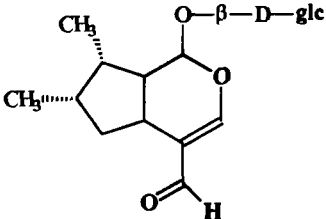
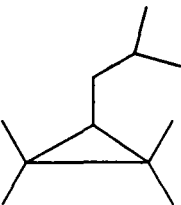
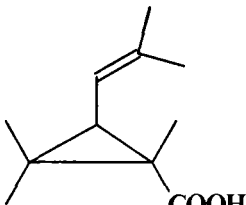
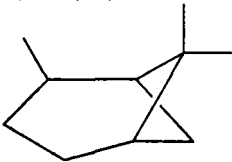
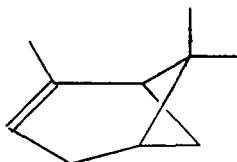
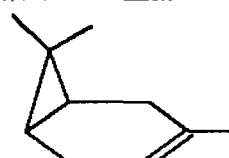
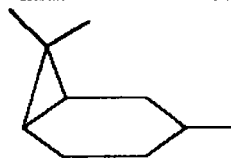
Название группы	Структурный тип	Пример
Ациклические 2-6-диметилоктаны		 мирцен
Моноциклические Ментаны (циклогексановые)		 лимонен
Ириданы (циклопентановые)		 логанин
Хризантематы (циклопропановые)		 хризантемовая кислота
Бициклические Пинаны (2,6,6-триметил-бицикло[3.1.1]-гептаны)		 α -пинен

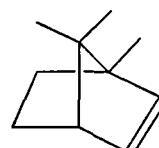
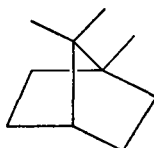
Таблица 6.3.1 (продолжение).

Караны (3,7,7-триметил-
бицикло[4.1.0]-гептаны)



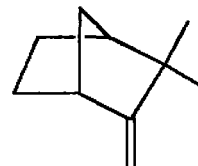
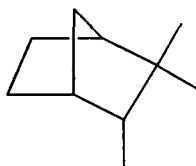
3-карен

Камфаны (1,7,7-триметил-
бицикло[2.2.1]-гептаны)



борнилен

Изокамфаны (2,2,3-триметил-
бицикло[2.2.1]-гептаны)



камфен

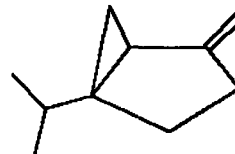
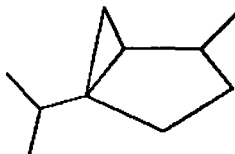
Фенханы (триметил-би-
цикло[2.2.1]-гептаны)*



и др

 α -фенхен

Туйаны (1-изопропил-4-
метил-бицикло[3.1.0]-
гексаны)



сабинен

6.4. Ациклические монотерпены

Ациклические природные монотерпены (всегда представленные ненасыщенными соединениями) различаются между собой лишь количеством и положением двойных связей, а также присутствием функциональных групп: в основном спиртовых, реже — карбонильных, еще реже — карбоксильных. Их углеродный скелет обычно имеет

структуру 2,6-диметилоктана, образованную в соответствии с правилом сочленения изопреновых фрагментов “голова к хвосту”, иногда более разветвленную углеродную структуру (как в случае пероксиахипендола) или структуру с 2,7-диметил-октановым скелетом как следствие вторичных изомеризационных процессов или ответвления

от основного механизма их биосинтеза.

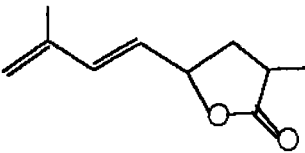
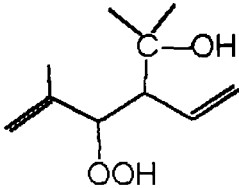
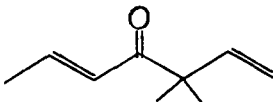
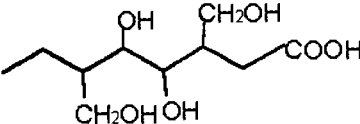
В процессе внутриклеточных преобразований некоторые ациклические монотерпены образуют функциональные производные с циклическими

фрагментами эфирной природы (тетрагидрофурановые, пирановые, лактонные). Но это не карбоциклические соединения — по углеродному скелету они по-прежнему относятся к ациклическому типу монотерпенов (*табл. 6.4.1*).

Таблица 6.4.1.
Типичные представители ациклических монотерпенов.

Соединение	Структура	Источник
Мирцен		Укроп, кориандр, багульник и др
Оцимен		Базилик
Цитраль		Цитрусовые, масло эвкалипта
Цитронелаль		
Гераниол		Эфирные масла многих цветов (роза, бергамот)
цис-изомер нерол		
Изогераниол		Мускатный виноград
Линалоол		Лаванда
Мармелоксид		Аромат айвы
Розеноксид		Розовое, гераниевое эфирные масла

Таблица 6.4.1 (продолжение).

Соединение	Структура	Источник
Фруктовый лактон		из <i>Cydonia oblong</i>
Пероксиахипендол		<i>Achillea filipendulina</i>
Артемизия кетон		<i>Achillea</i> spp.
		из <i>Aster farreri</i> W.W.Smith

Все растительные ациклические монотерпены в тех или иных количествах входят в состав эфирных масел растений, придавая им своеобразные запахи. Так, непредельные углеводороды мирцен и оцимен создают аромат специй, гераниол — основная запаховая компонента розы, пиона, ландыша; его цис-изомер нерол — также эффективная запаховая компонента (бергамот, роза и т.д.), который отличается от гераниола более нежным ароматом

и большей чувствительностью (пороговая концентрация $1,45 \times 10^{-9}$ г/л).

Эти свойства ациклических монотерпенов легли в основу их практического применения — природные представители этого класса и их синтетические производные (как правило, сложные эфиры простых карбоновых кислот) широко используются в парфюмерной промышленности, реже — в пищевой и фармацевтической.

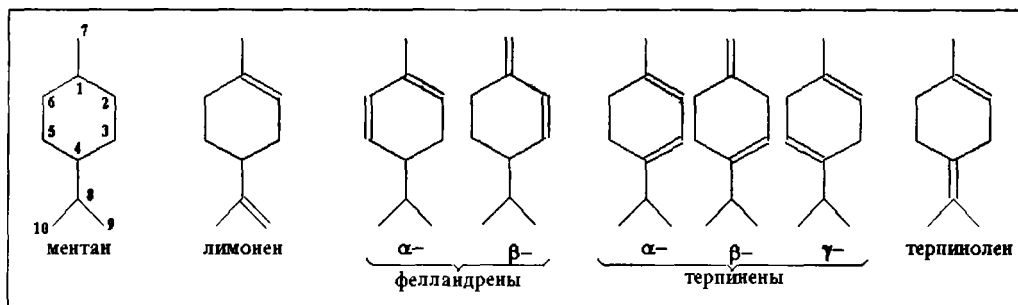
6.5. Моноциклические терпены

В первую очередь следует отметить, конечно же, терпены ментанового ряда, которые представлены серией диеновых углеводородов, возглавляемых лимоненом (схема 6.5.1). Лимонен почти повсеместно присутствует в эфирных маслах растений, более всего — в цитрусовых. Запах цитрусовых обусловлен

(+)-лимоненом, а (–)-лимонен входит в состав скипидара, выделяемого из живицы хвойных. Из хвойных же выделены и другие диеновые углеводороды ментанового ряда под общим названием терпинены и фелландрены.

Спирты ментанового ряда также широко распространены в эфирных

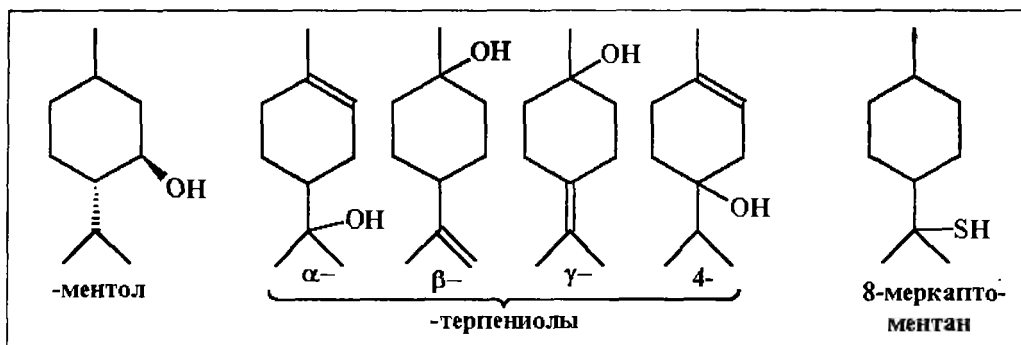
Схема 6.5.1



маслах многих растений и обычно сопутствуют указанным выше углеводам (схема 6.5.2). Всем хорошо известен ментол, содержащийся в значительных количествах в эфирном масле мяты перечной (*Mentha piperita* L.) — до 40-70%. Ментол существует в виде

четырех стереоизомеров, основным из которых является соединение с экваториальным положением всех трех заместителей циклогексанового цикла, существующее, в свою очередь, в виде пары энантиомеров. Наиболее биологически активным из них является

Схема 6.5.2



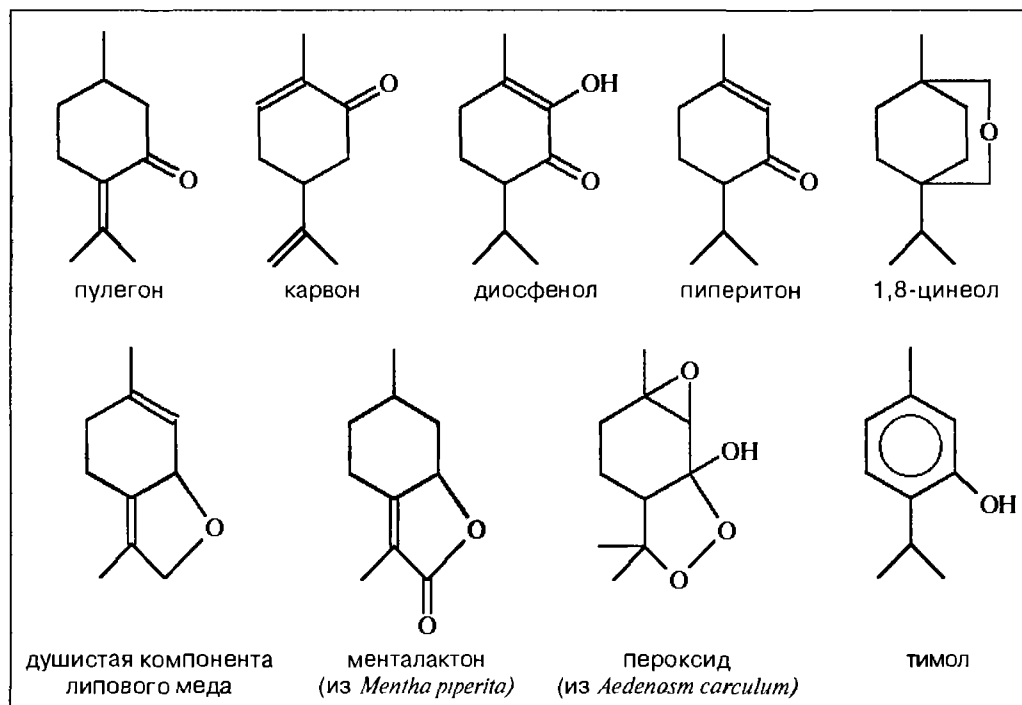
(-)-ментол, который используется для ароматизации пищевых продуктов, в фармации и фармацевтической промышленности, входит в состав парфюмерных композиций.

Непредельные спирты этого ряда, представленные α-, β- и γ-терпинеолами, обладают запахами сирени, гиацинта и розы соответственно. α-Терпинеол часто находят в эфирных маслах, два других изомера встречаются значительно реже, и их обычно получают синтетически из α-пинена. В эфирном масле грейпфрута (в качестве носителя характерного запаха) обнаружен 8-меркаптоментан, содержащийся там в очень малых дозах.

Среди других кислородных производных ментана более или менее часто встречаются его карбонильные производные (пулегон, карвон), циклические эфиры (1,8-цинеол), лактоны, перекиси, фенолы (схема 6.5.3).

Многие кислородные производные ментанового ряда обладают определенной биологической активностью: пиперитон более активен как репеллент насекомых, чем коммерческий препарат ДЭТА; тимол — мягкий антисептик и антигельминтное средство; выделенные из цитварной полыни (*Chenopodium anthelminticum*) 1,8-цинеол — антисептик, муколитик, а аскаридол — эффективное антигельминтное

Схема 6.5.3



вещество (но достаточно токсичен — $LD_{50}=0,2$ г/кг).

Моноциклические терпены, отличные от ментановых, распространены значительно реже, можно сказать, даже ограничено.

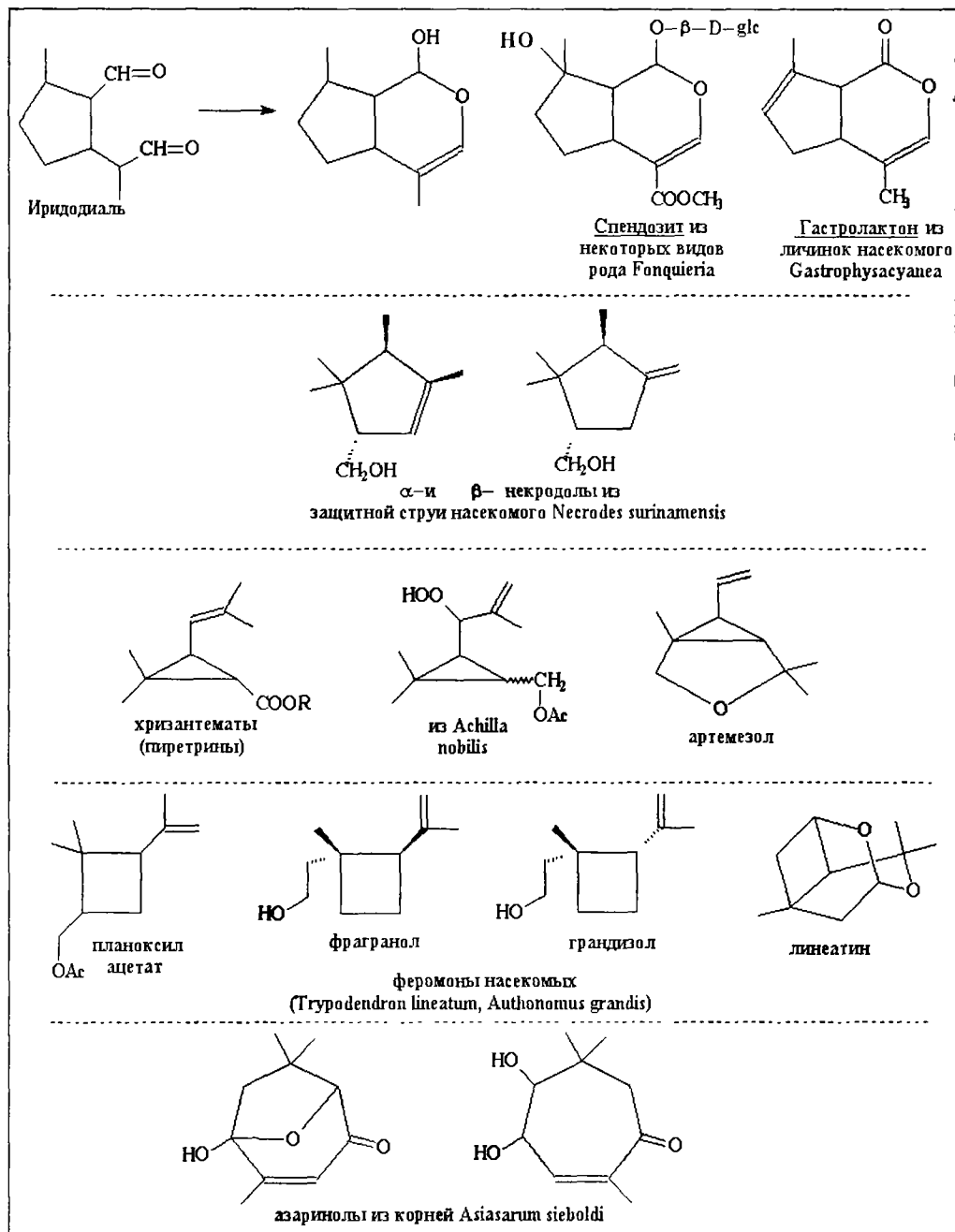
Так, из циклогексановых соединений можно отметить производное 1,1,2,3-тетраметилциклогексана, выделенное из шафрана (*Crocus sativus*) — сафраналь.

Несколько более разнообразны циклопентановые монотерпены (представленные группой иридоидов), являющиеся производными иридана. Их название связано с иридодиалем, который был выделен из муравьев рода *Iridomyrmex*. Показано, что иридодиаль может переходить в производные иридана (циклопентанпирановый скелет) внутримолекулярной циклизацией, с последующими процессами гидратации, окисления, этерификации и т.д. В растениях иридоиды присутствуют, как правило, в виде гликозидов, в свободном виде они легко окисляются уже

кислородом воздуха, с чем подчас связано почернение лекарственного сырья при сушке. Эти соединения распространены в растениях семейств валиериановых, вахтовых, горечавковых, губоцветных, подорожниковых и др., обладают разнообразными фармакологическими свойствами (противогрибковыми, антибактериальными, противовоспалительными, желчегонными и др.), составляют основу многих горечей.

Из растений семейства *Crysanthemum* выделены эфиры хризантемовой кислоты, которая является циклопропановым монотерпеном. Эти эфиры обладают уникальной инсектицидной активностью при отсутствии токсичности по отношению к теплокровным. На основе синтеза соединений подобной структуры в настоящее время развилась целая отрасль пестицидного производства — химия и применение пиретроидов. Сравнительно недавно были обнаружены моноциклические терпены циклобутановой структуры в качестве феромоновых компонентов

Схема 6.5.4



насекомых — следует отметить, как общую, тенденцию в соотношении структура-активность следующего содержания: циклобутановый фрагмент в терпенах придает им аттрактивные

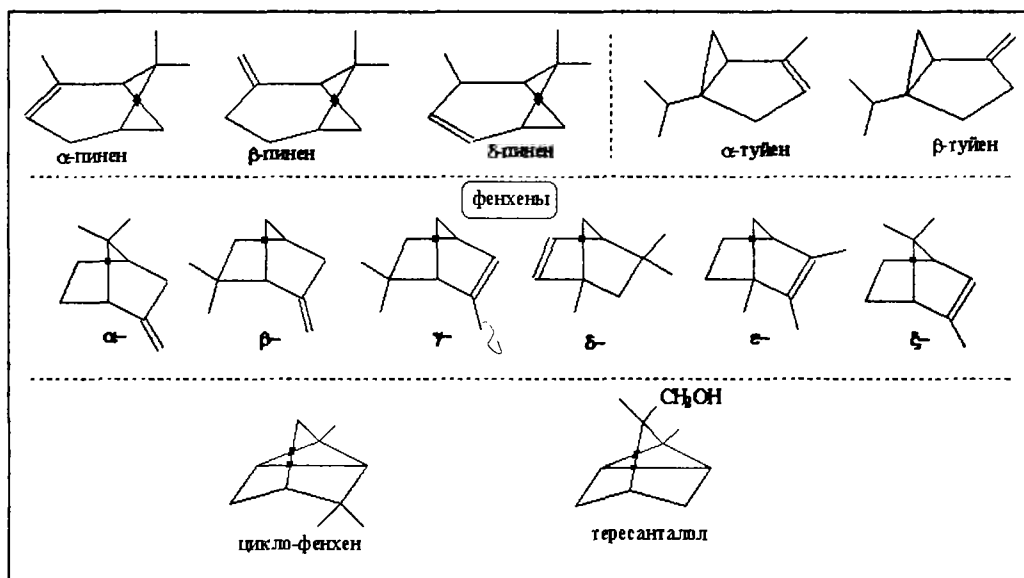
свойства, циклопропановый фрагмент — репеллентные свойства. Изредка в растениях обнаруживаются и моноциклические терпены с циклопентановым скелетом, но это уж совсем редко.

6.6. Бициклические монотерпены

Практически все основные типы монотерпенов с бициклическим углеродным скелетом представлены в живицах хвойных (часто в больших количествах). Летучая фракция живицы сосны мягкоигльчатой (*Pinus muricata*) и сосны алепской (*Pinus halepensis* Mill.) содержит α -пинена более 90%, 75% скипидара сосны песчаной (*Pinus clousa* Chapm.) составляет β -пинен, а 56% скипидара пихты Семенова (*Abies Semenovi*) — 3-карен.

В малых дозах эти терпены входят в состав эфирных масел многих других растений-эфироносков. Олефиновые бициклические терпены характеризуются разнообразной изомерией положения двойной связи — она бывает как эндо-циклической, так и экзо-циклической, а иногда заменяется на дополнительную мостиковую связь, преобразуя таким образом бициклическую структуру терпена в трициклическую (схема 6.6.1).

Схема 6.6.1



Кроме того, бициклические монотерпеноиды представлены большим разнообразием кислородных производных: в основном, спиртов и карбонильных соединений (табл. 6.6.1).

Бициклические монотерпены проявляют достаточно разнообразную биологическую активность: всем хорошо известна камфора — кардиотоническое и analeptическое средство — усиливает сердечную деятельность, возбуждает центральную нервную систему, стимулирует дыхание и кровообращение;

сильным возбуждающим действием на центральную нервную систему обладает и другой бициклический кетон — туйон, но, в отличие от камфоры, его действие носит наркотический характер; хамовая кислота обладает инсектицидной активностью, так же как и 3-карен; в то же время пинены и их производные склонны к проявлению феромонной активности (вербенол — агрегационный феромон); викодиол — контрацептив в народной медицине Индии.

Таблица 6.6.1.

Название	Структура	Типичный источник
Туйон		Полынь горькая (<i>Artemisia absinthium</i>)
Туйиловый спирт		
Линокарвон		В некоторых эфирных маслах <i>Ledum palustre</i> <i>Blumea mollis</i>
Вербенол		
Миртеналь		
Хризантенон		
Хамовая кислота		<i>Chamaecyparis nootkatensis</i>
3-карен-5-он		<i>Kaempferia galanga</i>
Камфора		Камфарное дерево
Викодиол		<i>Vicia indica</i>
Борнеол		В скипидаре хвойных
Спирт Ноджигику		<i>Chrysanthemum japonese</i>
Фенхон		В скипидаре хвойных
Фенхол		

6.7. Строение и свойства монотерпенов

Монотерпены привлекали к себе внимание исследователей еще на заре возникновения органической химии, что, очевидно, было связано с их относительно простым строением и доступностью. Эти вещества могли быть выделены из природных источников (в частности, из скипидара хвойных) классическими методами органической химии (например, фракционной перегонкой, кристаллизацией) без специальной обработки сырья. Исследования монотерпенов, выполненные во второй половине XIX и первой половине XX веков, способствовали развитию экспериментальных методов органической химии и внесли интересный вклад в ее теоретический арсенал.

Данные о пространственном строении бициклических монотерпенов можно считать фундаментальными в стереохимии циклических соединений. Ментановые соединения представляют собой группу полизамещенных циклогексанов, демонстрирующих конформационную и конфигурационную изомерию шестичленных циклов с заместителями различной конформационной энергии. Так, ментол существует в виде четырех изомеров (*схема 6.7.1*), каждый из которых также может существовать в виде пары оптических антиподов. Свойства этих веществ существенно зависят от их пространственного строения: например, (–)-ментол обладает чистым мятным запахом, холодящим вкусом и антисептической активностью.

Относительно конфигурации монотерпенов следует отметить, что в природе они чаще всего существуют в виде (+)- и (–)-изомеров. Но в каждом отдельном источнике они обычно представлены одним энантиомером. Так, из мяты перечной добывается (–)-ментол; (+)-камфору выделяют из камфорного лавра, тогда как (–)-камфору получают при окислении борнеола пихты сибирской; во всех растительных источниках найден 3-карен только (+)-конфигурации, тогда как в защитной секреторной

жидкости термитов (*Nasutitermes*) обнаружен (–)-3-карен.

(–)-Лимонен входит в состав живицы всех хвойных, тогда как (+)-лимонен составляет основу эфирного масла лимона, запах которого и обусловлен его присутствием. Похоже, что в виде рацематов в природных источниках монотерпены (а возможно, и вообще терпены) не образуются, или это случается чрезвычайно редко.

Бициклические углеводородные монотерпены — 3-карен, α -пинен, камфен, а также их изомеры и функциональные производные демонстрируют принципиальные структуры соответствующих бициклических систем — (4.1.0)-, (3.1.1)- и (2.2.1)-бициклогептанов (*схема 6.7.2*).

Карены и замещенные караны имеют структуру “сломанной плоскости”, т.е. плоскости циклопропанового и циклогексанового (циклогексенового) циклов образуют диэдральный угол, существенно отличающийся от 180° : он даже ближе к прямому углу и равен обычно $110^\circ \pm 5^\circ$ (θ). Молекулы пиненов демонстрируют, в какой степени может быть нарушена планарность циклобутанового фрагмента ($\theta = 145^\circ$). Камфан-борнанные соединения имеют пространственную структуру трех более или менее симметрично сочлененных плоскостей ($\theta \approx 120^\circ$).

Введение каких-либо функциональных групп в молекулы бициклических монотерпенов приводит к конфигурационной изомерии этих производных. В случае терпенов с циклопропановым фрагментом (караны, туйаны) положение заместителей в большом цикле обозначают индексами α - и β -. Заместители большого цикла пинана располагаются в цис- и транс-положениях относительно гем-диметильного мостика. В бицикло[2.2.2]гептановой системе камфанов и фенханов функциональные группы могут иметь эндо- и экзо-конфигурацию (*схема 6.7.3*).

Схема 6.7.1

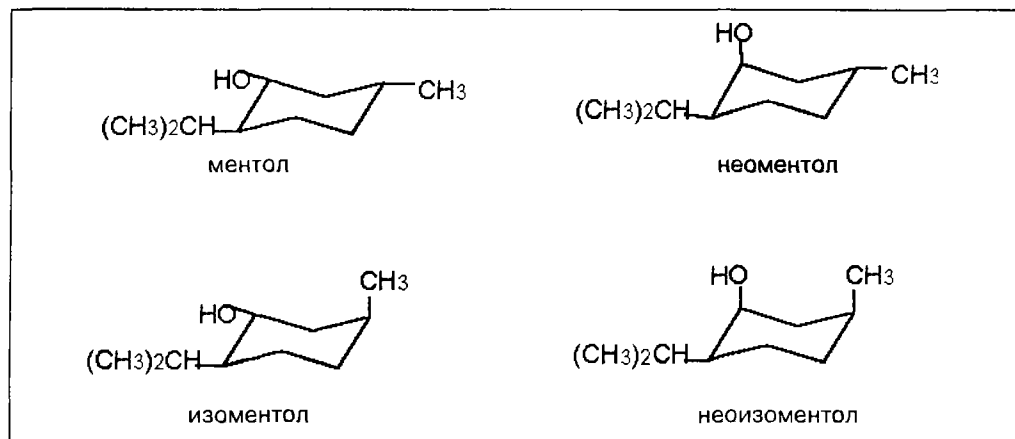


Схема 6.7.2

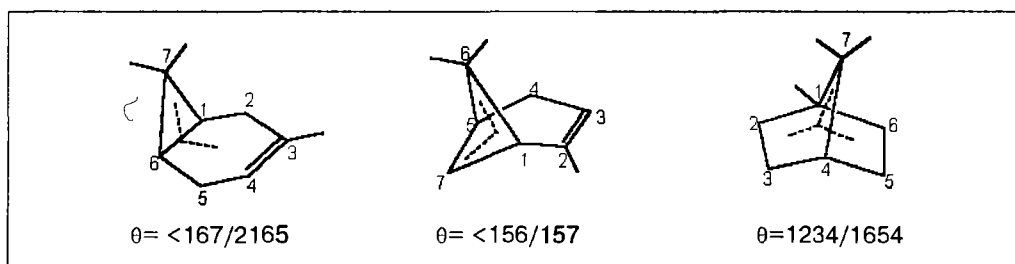
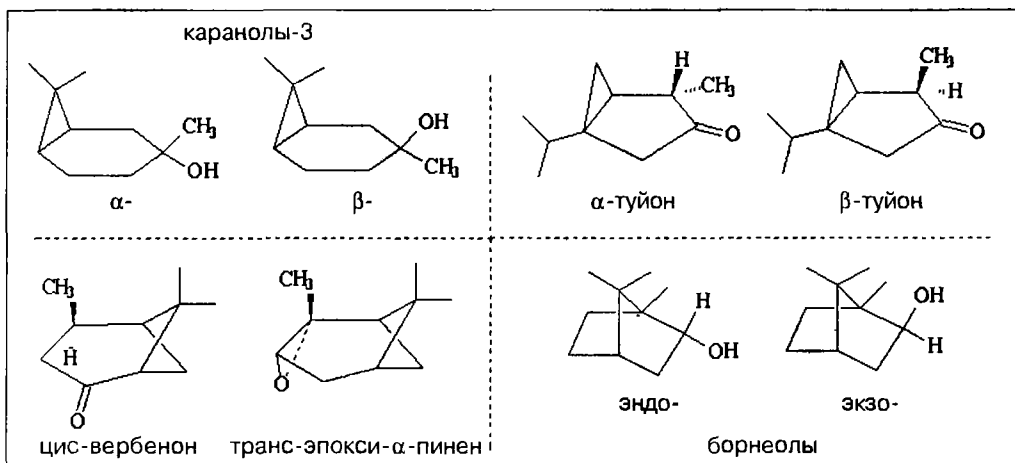


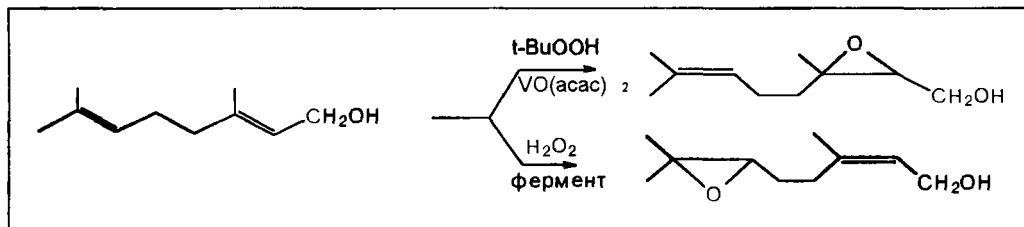
Схема 6.7.3



Химические свойства монотерпенов и их производных определяются (в первом приближении) набором присутствующих в них функциональных групп. Почему в первом приближении? Да потому, что реакции, характерные

для определенной функции, часто сопровождаются различными другими превращениями — перегруппировками, как правило. Эти вторичные реакции обязаны структурным особенностям каждого типа монотерпенов, которые

Схема 6.7.4



способствуют либо стабилизации переходного состояния, либо взаимодействию реакционных центров через пространство, либо гиперконъюгационным эффектам и т.д. Просмотрим некоторые такие реакции, можно сказать, реакции со вторичным эффектом. Сразу же отметим, что наиболее характерны такие реакции для бициклических монотерпенов, хотя определенная специфика имеется как для моноциклических, так и ациклических представителей этого класса. Важно также отметить, что часто эти реакции ведут к взаимопревращению различных типов монотерпенов, т.е. другими словами, углеводные скелеты их весьма лабильны.

Ациклические монотерпены, содержащие, как правило, две несопряженные олефиновые связи, нормальным образом вступают в различные реакции электрофильного присоединения. Проблемным для некоторых из них является селективность реакций ввиду различного положения двойных связей по отношению к какой-то функциональной группе. В случае эпексидирования гераниола эта проблема разрешима:

в зависимости от условий может реализовываться присоединение либо по $\text{C}^2=\text{C}^3$, либо по $\text{C}^6=\text{C}^7$ связи (схема 6.7.4).

Аллооцимен, достаточно редко встречающийся в природе, но достаточно доступный синтетически (из природного источника при пиролизе α -пинена), представляет собой пример сопряженного триенового углеводорода. Он проявляет свойства сопряженных диенов, вступая в реакции Дильса-Альдера, а при использовании в качестве диенофила 3,3-дизамещенного циклопропена образуется синтетический сесквитерпен, который является природным по структуре, но пока что в природе не найден. Свойства триеновой сопряженной π -системы проявляются у него при присоединении некоторых электрофильных реагентов. Так, каталитическое присоединение тиолов к аллооцимену дает продукты 1,2- и 1,6-присоединения в соизмеримых количествах (схема 6.7.5). Настоящие реакции протекают в соответствии с правилом Марковникова и правилом орбитального контроля.

Схема 6.7.5

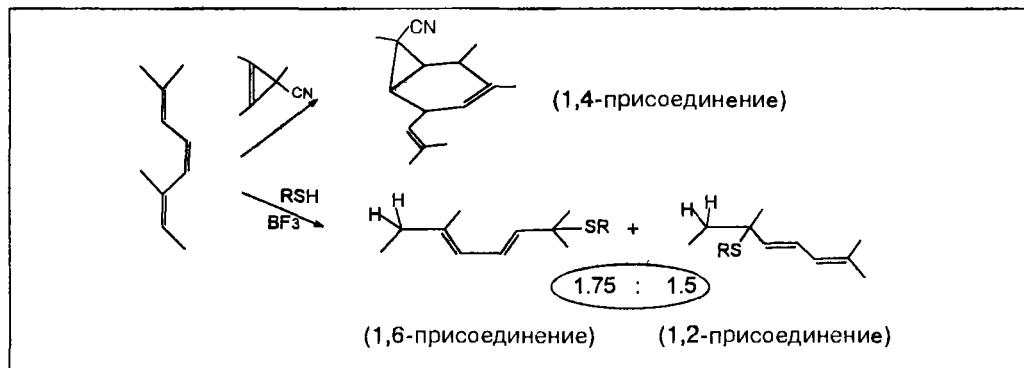
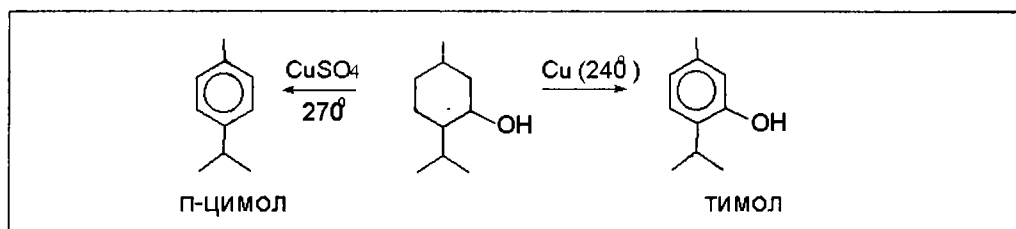


Схема 6.7.6



Монотерпены ментанового ряда в химическом плане достаточно просты — они, как правило, без существенных отклонений суммируют свойства функциональных групп, их составляющих. Можно лишь отметить легкость совместного дегидрирования и дегидратации ментола, ведущих к образованию либо п-цимола, либо тимола в зависимости от используемых катализаторов (схема 6.7.6).

Характерно, что этот процесс легко осуществляется *in vivo*, так как и тимол и п-цимол часто сопутствуют ментолу в эфирных маслах растений.

Среди ментеновых терпенов наиболее изученным можно считать лимонен, что, очевидно, связано с его широким распространением в природных источниках. Основное внимание здесь акцентировано на относительной реакционной способности двух его олефиновых фрагментов: экзо-циклического и эндо-циклического. В большинстве случаев реакции электрофильного

присоединения реализуются легко по обоим π -связям, поэтому чаще всего выделяются бис-аддукты. В тех же случаях, когда удастся остановить процесс на стадии образования аддукта состава 1:1, чаще фиксируется продукт присоединения по экзо-циклической связи $\text{C}^8=\text{C}^9$, при этом иногда легко образуются продукты последующих превращений — 1,8-цинеол, например (схема 6.7.7).

В тоже время, в таких реакциях лимонена как эпексидирование надкислотами и циклопропанирование карбенами, которые также не отличаются высокой степенью селективности, в первую очередь образуется аддукт состава 1:1 по эндо-циклической связи $\text{C}^1=\text{C}^2$ (схема 6.7.8).

Но все-таки наиболее интересны в плане химической реакционной способности, конечно же, бициклические монотерпены.

Первой их особенностью можно считать легкость окисления кислородом

Схема 6.7.7

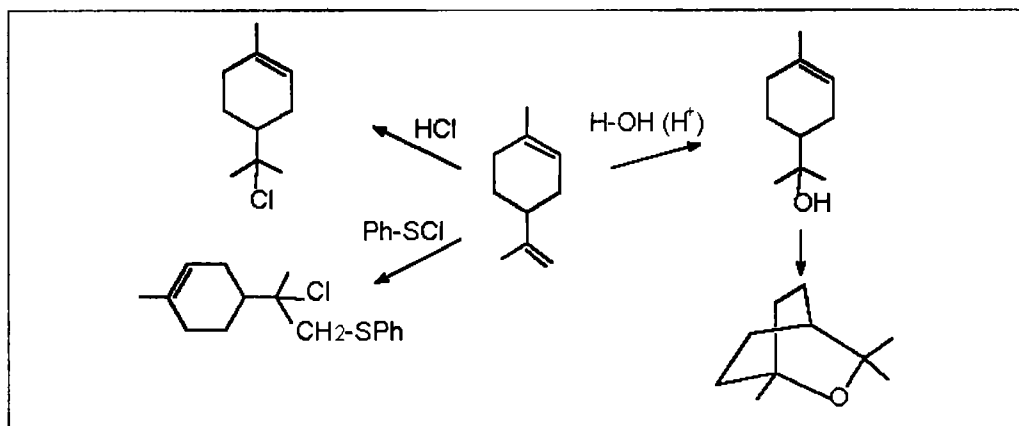
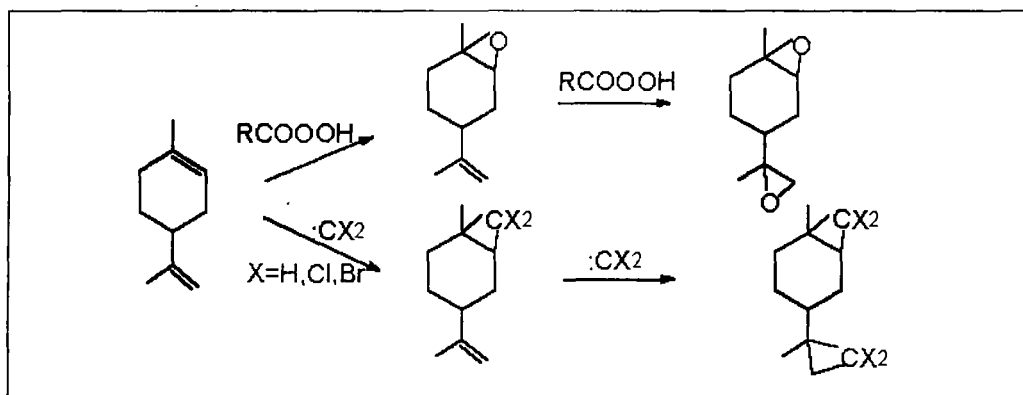


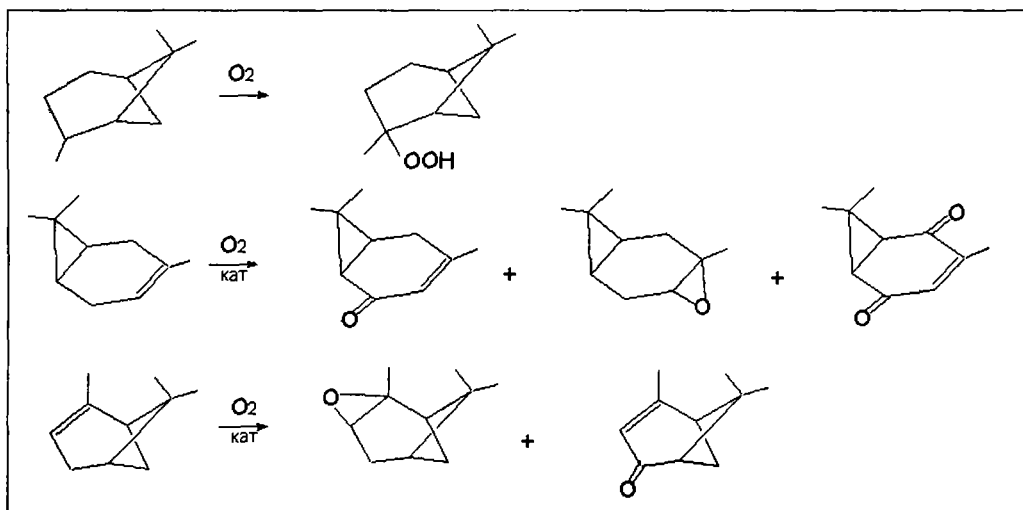
Схема 6.7.8



воздуха в присутствии различных катализаторов с образованием стабильных гидроперекисей в случае насыщенных соединений и карбонильных и оксирановых производных в случае непредельных терпенов (схема 6.7.9).

Важным фактором, определяющим химические свойства бициклических терпенов, является существенное байеровское напряжение их углеродного скелета. Это в равной степени относится к каранам, туйанам, пинанам,

Схема 6.7.9

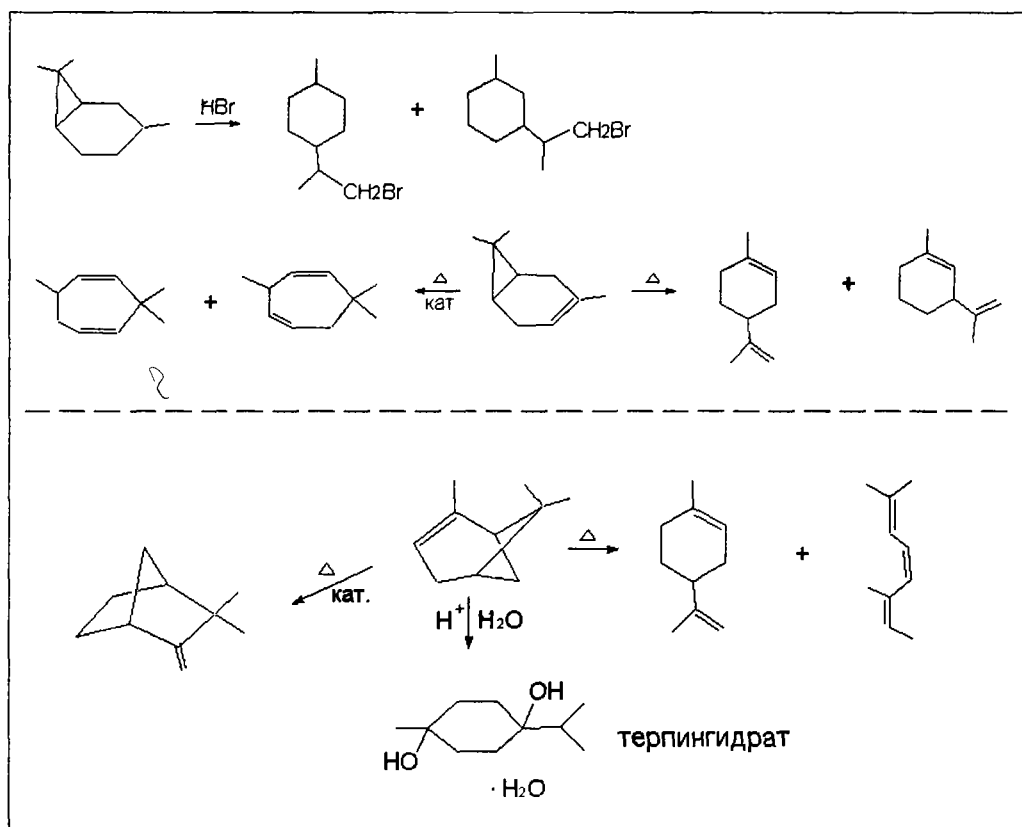


бицикло-[2.2.1]-гептановым системам (камфаны, борнаны, фенханы). В первую очередь, этот фактор сказывается на реакциях термолита, в результате которых происходит разрыв малых циклов системы, а иногда — разрыв обоих циклов бициклической системы. Разрыв малых циклов этих молекул часто происходит при действии электрофильных реагентов, особенно в случае

реакций непредельных терпенов (схема 6.7.10).

Наибольший интерес среди специфических свойств бициклических монотерпенов вызывают камфеновые перегруппировки I и II рода. Камфеновая перегруппировка I рода, называемая перегруппировкой Вагнера-Меервейна, характерная не только для терпенов, но открытая в 1899 г. Е.Е.Вагнером при

Схема 6.7.10



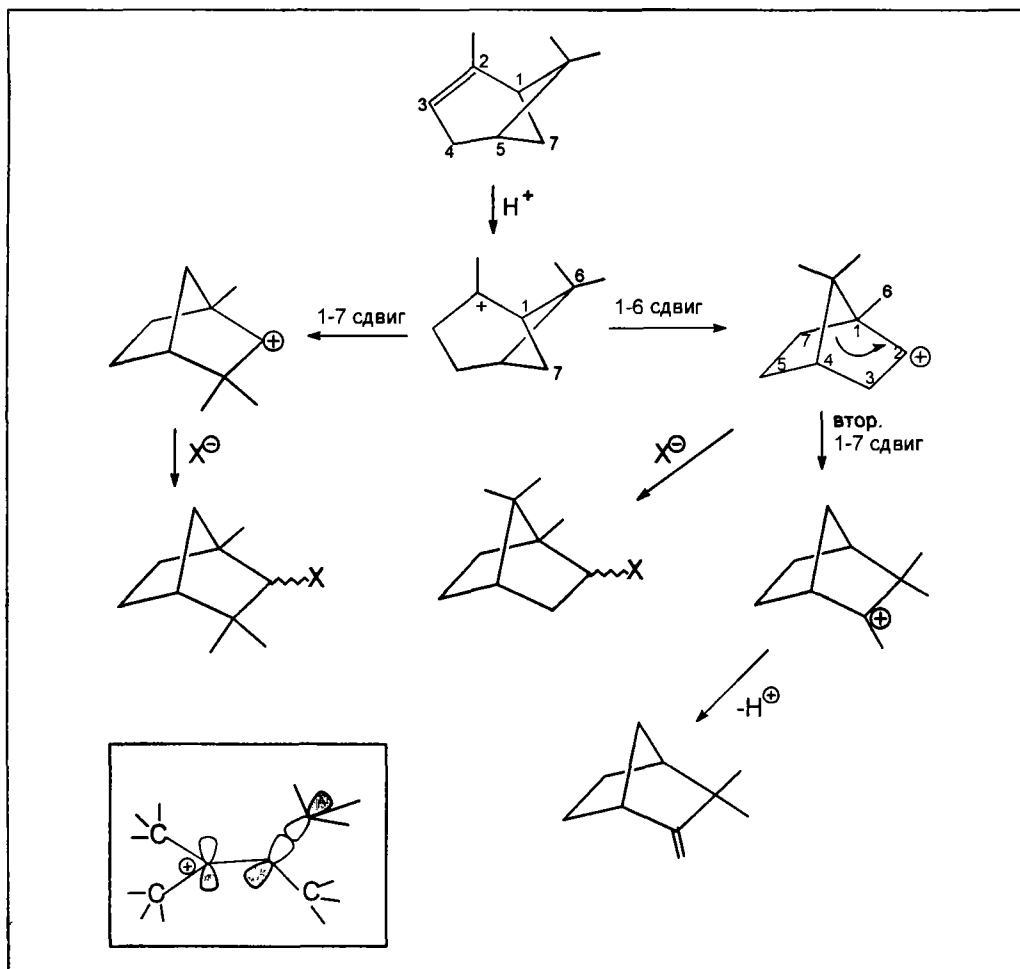
изучении именно этого класса природных соединений, она остается наиболее фундаментальной реакцией этого класса соединений. В общем случае эта перегруппировка была изучена Х.Меервейном. Ее механизм связан с 1,2-миграцией R-группы (как правило, это алкильный радикал, хотя возможны и другие варианты) к карбокатионному центру, возникающему в результате либо присоединения электрофила по двойной связи, либо отщепления аниона при нуклеофильном замещении. Реализуется эта перегруппировка, как правило, в ряду углеводородов и их производных с разветвленным углеродным скелетом.

В отличие от всех предыдущих химических превращений бициклических монотерпенов, реакции Вагнера-Меервейна не расщепляют циклические

системы бициклов, а лишь меняют характер бициклизации.

Перегруппировка Вагнера-Меервейна хорошо прослеживается при взаимодействии α -пинена с электрофильными реагентами (HX): первоначальное присоединение протона по двойной связи (в соответствии с правилом Марковникова) образует третичный, достаточно стабильный карбокатион, в котором одна из соседних C-C связей, эффективно перекрывающаяся с вакантной p-орбиталью карбокатионного центра, переносит свою пару электронов на этот центр, т.е. завязывает новую C-C связь, одновременно обрывая предыдущую. Такой 1,2-сдвиг C-C связи в молекуле α -пинена может проходить двумя разными способами (разрыв C¹-C⁶ или C¹-C⁷ связей), что приводит после присоединения аниона либо к X-замещенному

Схема 6.7.11



борнану, либо к X-замещенному фенхану (схема 6.7.11).

Перегруппировка Вагнера-Меервейна часто сопровождается перегруппировкой Наметкина (камфеновая перегруппировка I рода), заключающейся во вторичном 1,2-сдвиге C-C связи в промежуточном карбкатионе (на схеме 6.7.11 путь втор.-1-7 сдвига) с образованием камфена после отщепления протона.

Настоящая перегруппировка интересна еще тем, что, несмотря на свой общеорганический характер, она была открыта в сфере химии природных соединений, подтверждая ее главенствующее положение в органической химии вообще.

Как мы уже отметили выше, абсолютное большинство терпенов являются хиральными молекулами, а проблема асимметрического синтеза — одна из узловых в органической химии вообще, а в химии природных соединений в особенности. Отсюда и возникло одно из плодотворных решений этой задачи — на базе бициклических монотерпенов получены целые серии асимметрических катализаторов и реагентов. Наиболее перспективными оказались борпроизводные пинана (используемые как хиральные кислоты Льюиса в реакциях асимметрического гидроборирования) и производные камфоры

Схема 6.7.12

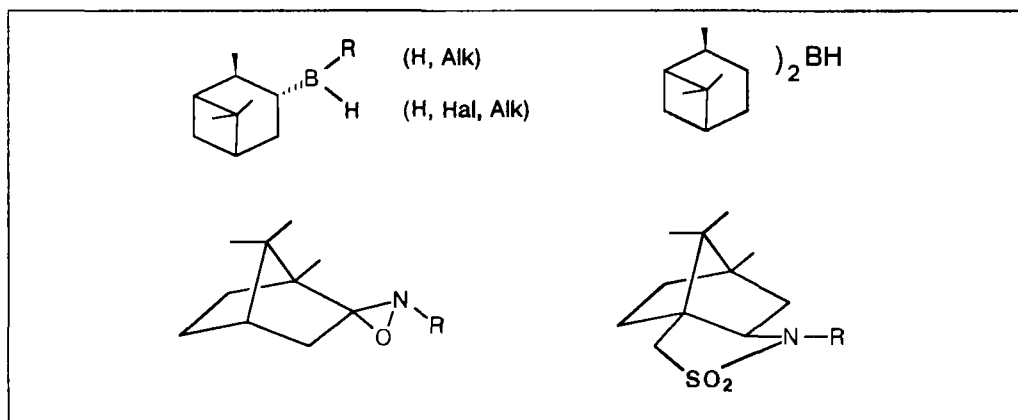
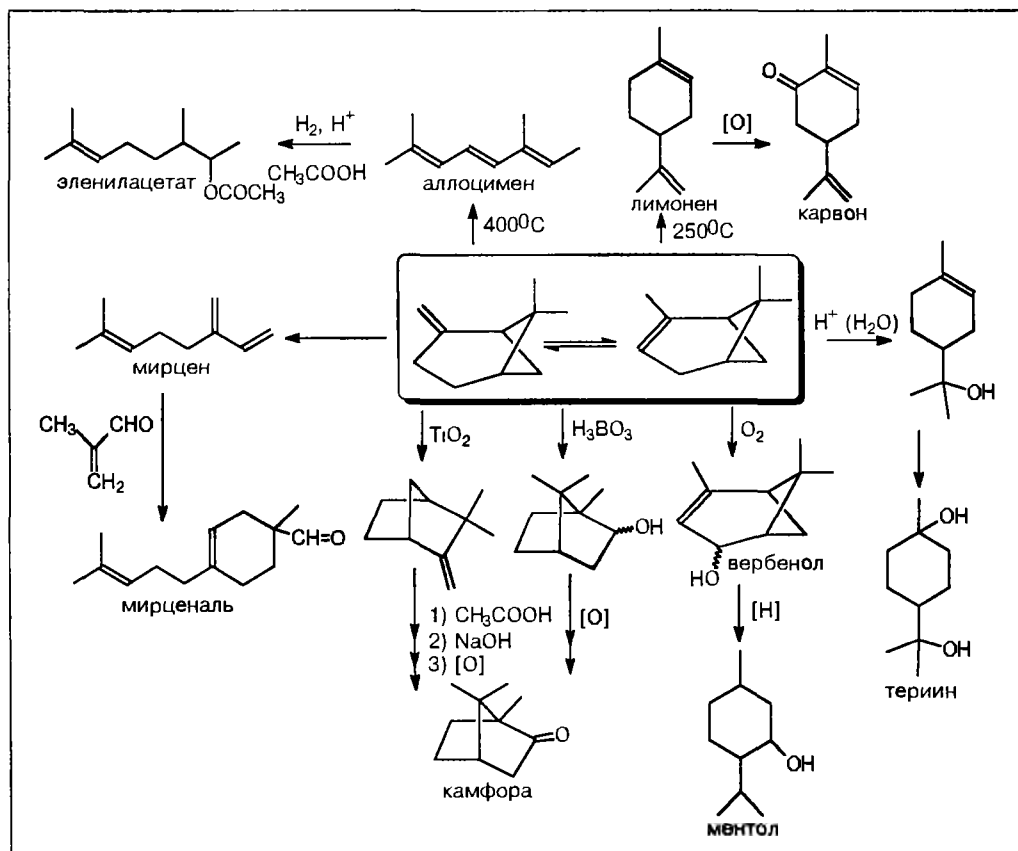


Схема 6.7.13



в качестве хиральных вспомогательных и стартовых реагентов (схема 6.7.12).

Пинены (α - и β -) — наиболее доступные бициклические монотерпены, и в тоже время они отличаются наибольшей

реакционной способностью: два эти фактора, вместе взятые, обеспечили широкое и многостороннее использование его в промышленных синтезах многих других терпеноидов, важных

по своим практическим свойствам, но менее доступным из природных источников.

α - и β -Пинены могут быть использованы индивидуально, а часто и в виде смеси, так как могут переходить друг в друга в условиях тех реакций, которые используются для их целевых

превращений. В различных вариациях используются термоллиз, кислотный катализ, окисление. В результате этих превращений в крупных масштабах синтезируют ментановые соединения, 2,6-диметилгептановые производные, бицикло[2.2.1]гептановые системы (схема 6.7.13).

6.8. Биосинтез изопреноидов

Основная особенность ацетил-S-CoA (образование которого мы уже рассмотрели в разделе о биосинтезе липидов — поликетидном пути биосинтеза, *раздел 5.4*) — это легкость высвобождения его ацетильной группы в различных реакциях, среди которых важнейшей является взаимодействие двух молекул ацетил-S-CoA между собой. Эта реакция формально может быть рассмотрена как прототип сложноэфирной конденсации Кляйзена, катализируемой основаниями. Механизм этой конденсации, в принципе, подходит для реакции димеризации ацетил-S-CoA, с тем лишь отличием, что катализируется она скорее всего, не только основанием, генерирующим карбанионный центр ацетильной группы, но и кислотой, которая, протонируя атом серы второй ацетил-S-CoA, способствует разрыву связи углерод-сера и нуклеофильной атаке. Процесс этот, скорее всего, синхронный, и очень вероятно, что оба типа катализа осуществляются одной молекулой фермента (схема 6.8.1).

Акт присоединения следующей (третьей) молекулы ацетил-S-CoA в

результате похожего кислотно-основного катализа, где кислотой активируется β -карбонильная группа димера (ацето-ацетил-S-CoA), после удаления ферментных остатков приводит к мевальдиновой кислоте, а восстановление последней — к ключевому соединению этого биосинтетического пути, мевалоновой кислоте (схема 6.8.2).

Мевалоновая кислота — устойчивое соединение, легко образующее лактон, с которым в растворе находится в равновесии. Природный изомер имеет R-конфигурацию и (+)-вращение, его оптический антипод биологически не активен, т.е. в биосинтез не включается. Синтезом различных изотопных изомеров мевалоновой кислоты и последующим исследованием продуктов ее биосинтетических превращений было показано, что мевалоновая кислота — универсальный биогенетический предшественник большинства изопреноидов.

При каталитическом действии ферментов с участием ATP и Mg^{2+} уже фосфорилированная мевалоновая кислота синхронно отщепляет CO_2 и H_2O , образуя 3-изопентилпирофосфат — вещество,

Схема 6.8.1

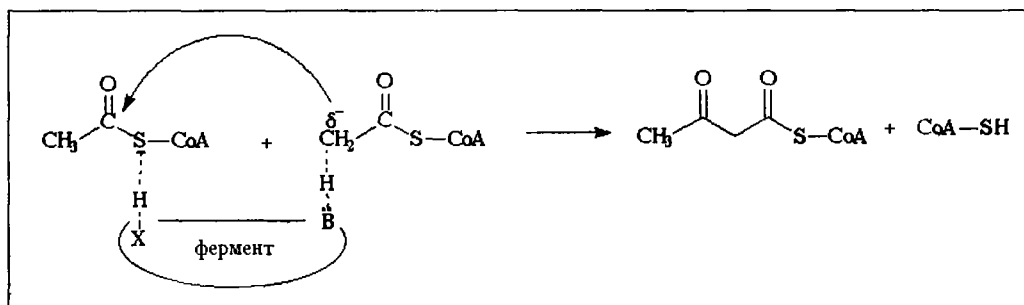
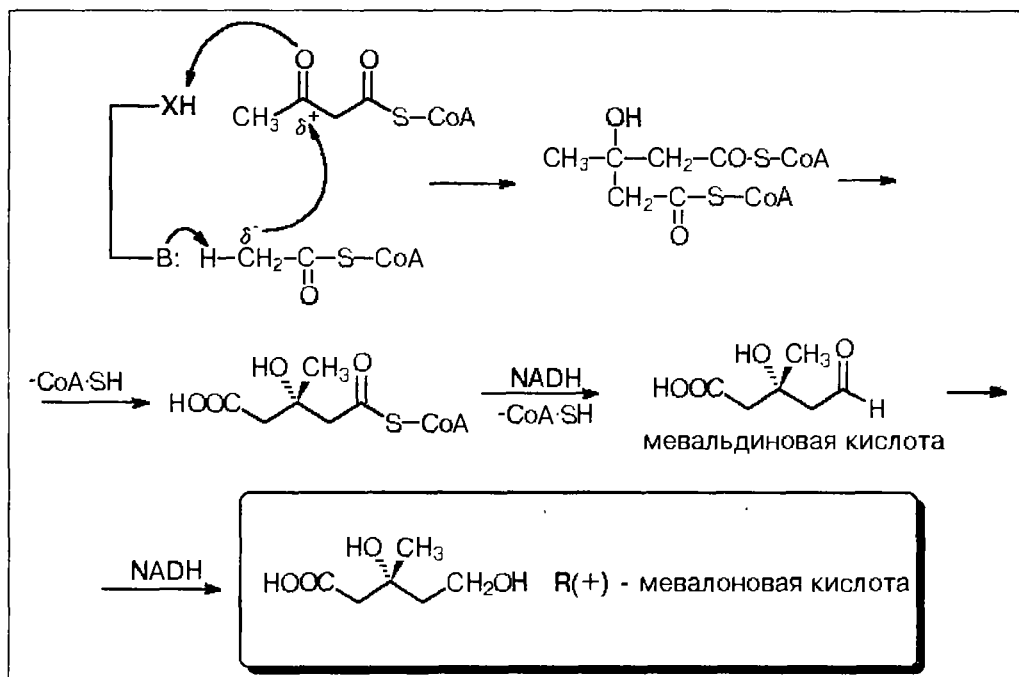


Схема 6.8.2

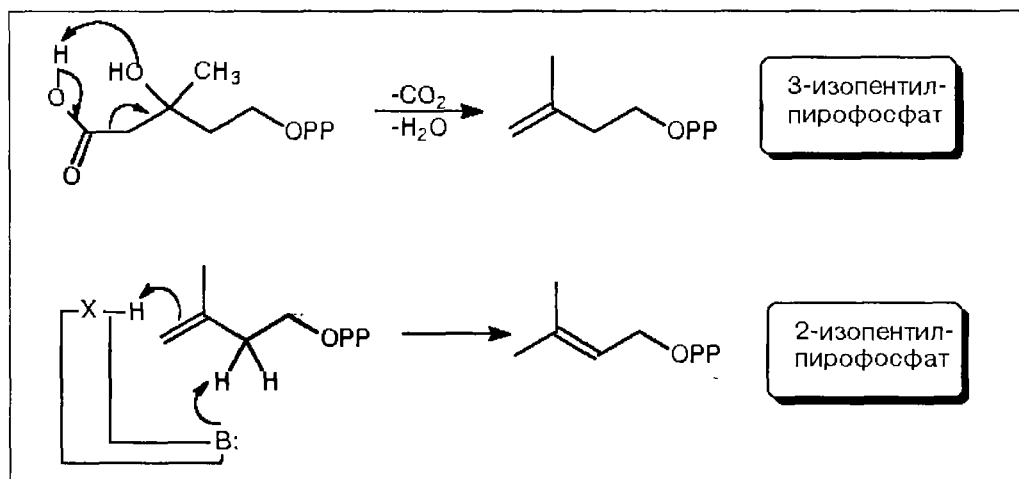


которое можно назвать “активным изопреном”, поскольку именно на этой стадии сформировался изопреновый фрагмент всех последующих изопреноидов. Но 3-изопентилпирофосфат — не единственный источник “активного изопрена”: для реализации образования изопреноидов необходим еще и его изомер — 2-изопентилпирофосфат

(диметилаллилпирофосфат). Изомеризация 3-изопентилпирофосфата в 2-изопентилпирофосфат осуществляется опять же с помощью синхронного кислотно-основного ферментативного катализа (схема 6.8.3).

Теперь мы имеем необходимые для начала биосинтеза изопреноидов “изопреновые” блоки. Их всего два, но

Схема 6.8.3



этого достаточно, чтобы образовать все те тысячи соединений этого класса, которые нам известны.

Как было установлено совсем недавно (1993 г. — первые публикации), эти два изопреноидных блока, два источника "активного изопрена", в ряде случаев образуются по другой схеме, названной мевалон-независимой. Впервые этот биосинтетический путь к изопреноидам был обнаружен в бактериях, синтезирующих тритерпены гопа-ноидного типа, но впоследствии нашли, что по нон-мевалоновому пути **геми-**, моно-, ди- и тетра-терпены синтезируют зеленые водоросли и многие растения.

Новый мевалон-независимый путь биосинтеза изопреноидов можно считать чисто углеводным, поскольку молекулы только такой конституции фигурируют на всех его этапах. D-глюкоза в результате реакций гликолиза образует пировиноградную кислоту

и 3-фосфат глицеринового альдегида, которые при катализе специфичным катализатором и конденсации с выделением CO_2 (тиаминфосфат-зависимый энзим) образуют фосфат 1-дезоксид-Д-ксилозу. Последний под действием NAD-H-зависимой изомеразы (фермента изомеризации углеродного скелета) генерирует 2-метил-Д-эритритол-4-фосфат — соединение с фактически уже готовым изопреноидным скелетом.

Последующие реакции дегидратации и восстановления спиртовых групп и фосфорилирования фосфата 2-метил-эритритола приводят к Δ^3 -изопентилпирофосфату, который изомеризуется в Δ^2 -изопентилпирофосфат по схеме, указанной выше для мевалонатного пути биосинтеза.

В первую очередь, согласно иерархии терпеноидов, можно построить схему образования геми-терпенов из обоих "активных изопренов" простыми

Схема 6.8.4

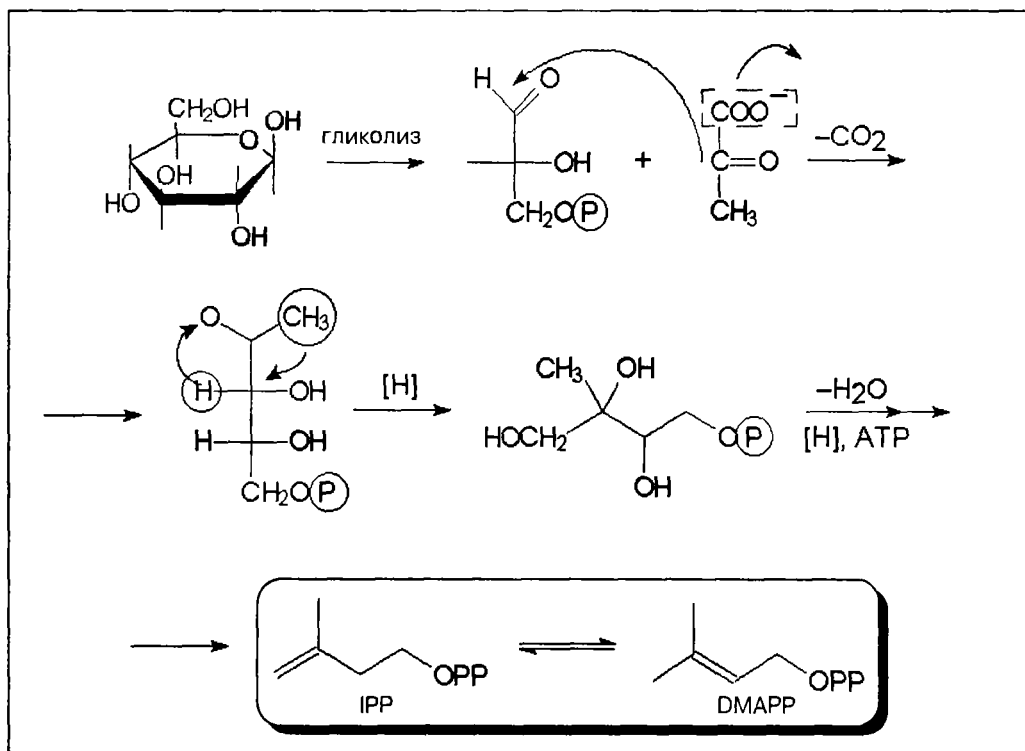
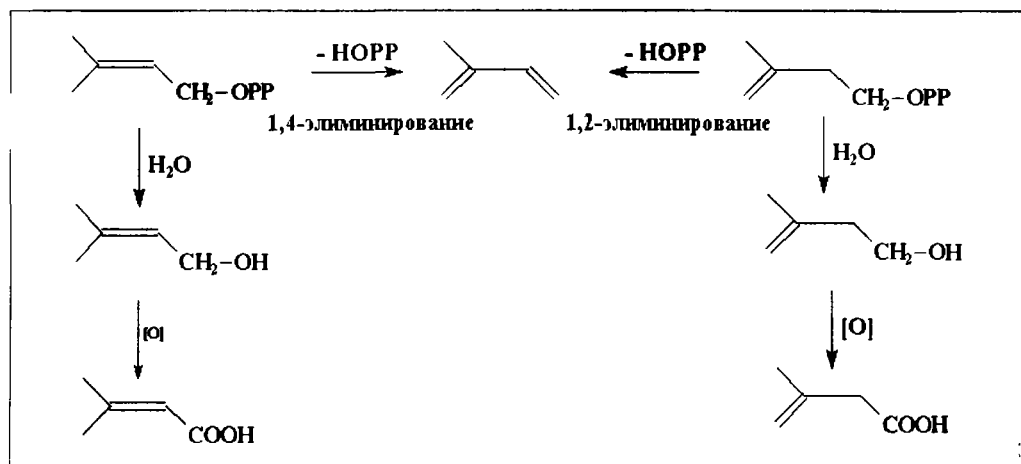


Схема 6.8.5



реакциями гидролиза соответствующих пирофосфатов с сопутствующими процессами дегидратации и окисления. Но надо отметить, что эти пути еще мало изучены — достоверно доказано образование только собственно изопрена как минимального терпена (схема 6.8.5).

Так как терпены построены из изопренильных фрагментов (вспомним “изопреновое правило”), то вполне очевидно, что принципиальная схема их биосинтеза должна включать реакции взаимодействия “активных изопренов” между собой. Эта хорошо изученная схема начинается с реакции 3-изопентилпирофосфата с 2-изопентилпирофосфатом. Последний служит в этой серии реакций “стартовым звеном”, поскольку пирофосфатная группа, в силу ее аллильного положения в этой

молекуле, легко подвергается нуклеофильному замещению. Роль нуклеофила в данном случае выполняет молекула 3-изопентилпирофосфата, нуклеофильным центром которой является концевой олефиновый углерод. В результате катализируемого согласованного процесса образуется молекула геранилпирофосфата — молекула с углеродным скелетом монотерпена (схема 6.8.6).

Настоящая реакция являет собой типичный случай многоцентрового процесса, в ходе которого происходят следующие реакции: нуклеофильное замещение, образование новой углерод-углеродной связи, миграция π -связи.

Отличительным моментом структуры геранилпирофосфата является аллильное положение пирофосфатной функции (как и в стартовой молекуле

Схема 6.8.6

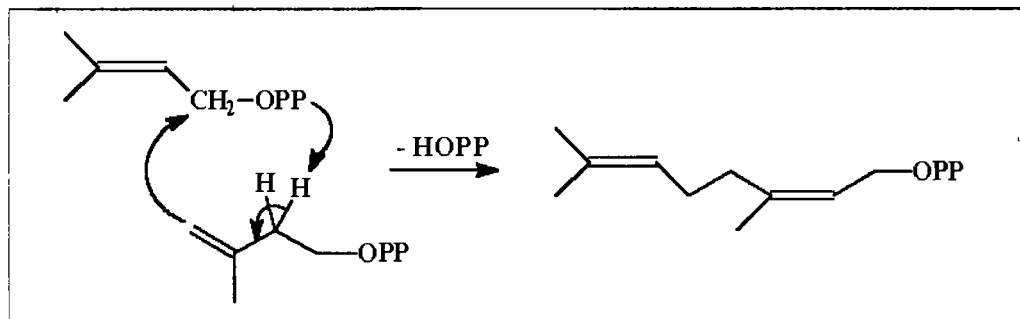


Схема 6.8.7

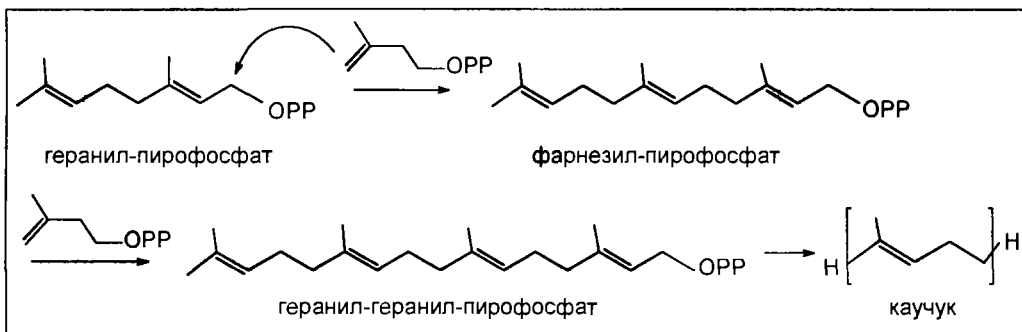
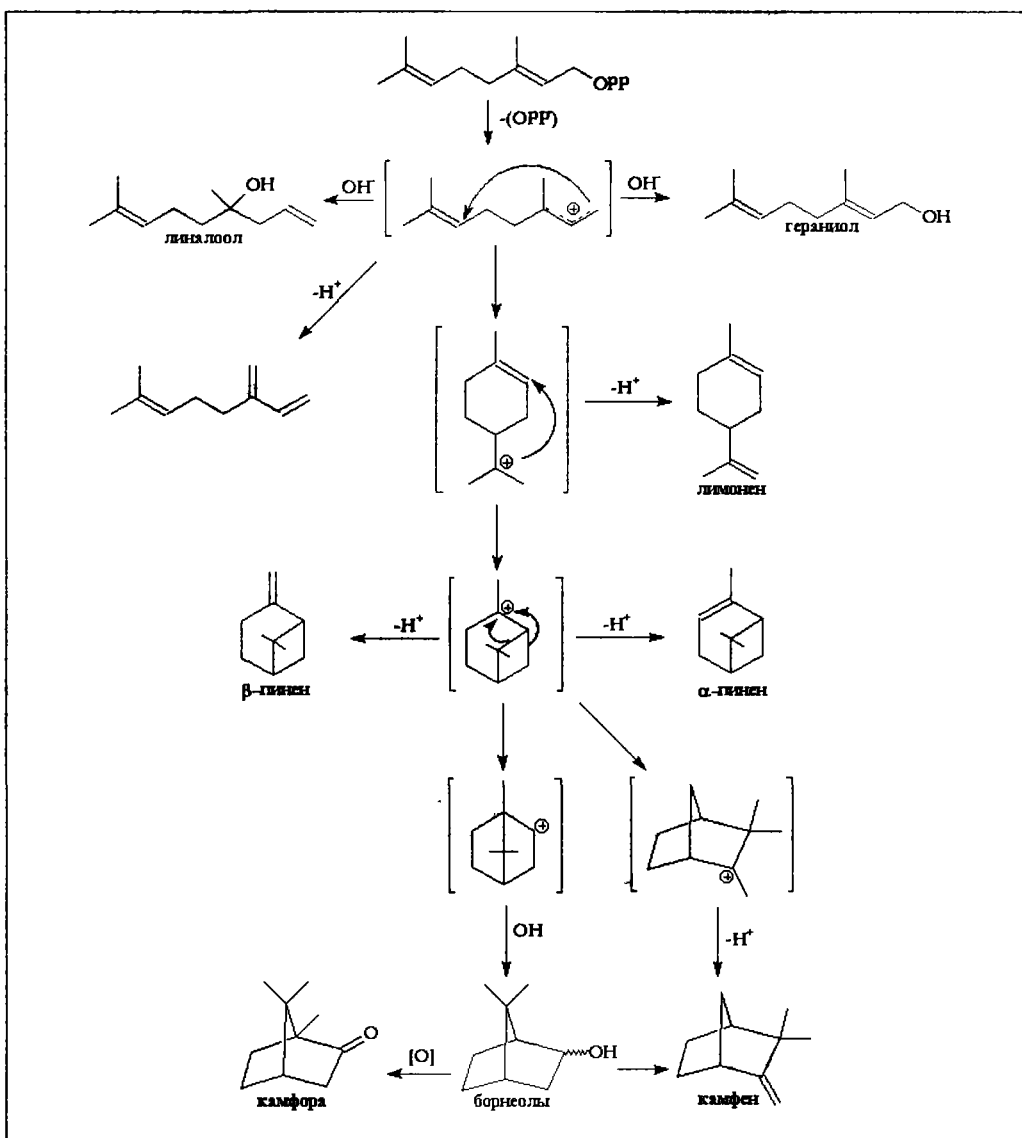


Схема 6.8.8



2-изопентилпирофосфата), что открывает возможность ее замещения следующим фрагментом 3-изопентилпирофосфата по тому же механизму. В результате этой реакции образуется фарнезилпирофосфат — молекула с углеродным скелетом сесквитерпена, пирофосфатная группа которого опять же находится в аллильной ситуации, удобной для последующего аналогичного замещения. Таким образом, мы видим, что процесс формирования изопреноидного скелета представляет собой цепочку однотипных реакций, ведущих к молекулярной системе из изопреновых звеньев. Конечным продуктом этой своеобразной реакции поликонденсации является полиизопрен (каучук, гуттаперча) — *схема 6.8.7*.

Теперь понятно, почему углеродный скелет молекул, образующихся по мевалоновому биосинтетическому пути (а также следует добавить — и по альтернативному ему дезокси-ксилозному механизму), подчиняются

“изопреновому правилу”, а также правилу присоединения изопреновых фрагментов “голова к хвосту”.

Образование монотерпенов. Геранилпирофосфат, как уже упоминалось, имеет лабильную аллильную пирофосфатную функцию, которая может уходить по механизму S_{N2} , т.е. замещаться на нуклеофильную группу, либо отщепляться по механизму S_{N1} , образуя катион аллильной структуры, способный к серии различных последующих превращений. Основные превращения собственно геранил-катиона и катионов, из него образующихся, включают следующие стадии: присоединение гидроксид-аниона, внутримолекулярное присоединение карбкатионного центра по олефиновой связи, отщепление водородного катиона, гидридный сдвиг, перегруппировки Вагнера-Мейервейна. Эти элементарные акты в различном сочетании и последовательности приводят к ациклическим, моноциклическим и бициклическим монотерпенам (*схема 6.8.8*).

Глава 7.

ИЗОПРЕНОИДЫ II.

ОТ СЕСКВИТЕРПЕНОВ ДО ПОЛИТЕРПЕНОВ

7.1. Сесквитерпены

Сесквитерпены представляют собой самую обширную группу среди всех терпенов как по количеству соединений, обнаруженных в природе (их несколько тысяч), так и по множеству структурных вариантов и разнообразию типов углеродного скелета (их около двухсот). В наибольшем количестве и разнообразии сесквитерпены присутствуют в растениях из семейств *Magnoliaceae*, *Rutaceae*, *Cornaceae* и *Asteraceae*. По-видимому, только *Rapunculales* является единственным классом, в котором сесквитерпены не накапливаются.

Классификация сесквитерпенов, в принципе, построена так же, как и у монотерпенов — по степени циклизации углеродного скелета. Но так как число соединений и структурных вариантов

весьма велико в ряду сесквитерпенов, то в настоящее время при отнесении сесквитерпена к определенному типу учитывается не только углеродный скелет, но и пространственная структура молекулы. Свести все структурные типы сесквитерпенов в единую таблицу практически невозможно. В связи с этим сводку структур удобнее проводить по группам.

Ациклические сесквитерпены — фарнезаны являются производными 2,6,10-триметилдодекана. В природе найдены фарнезен (живицы хвойных семейства *Pinaceae*, масло хмеля), нероледол (широко распространен), фарнезол (эфирное масло липы и ландыша) и некоторые другие оксипроизводные этого ряда (схема 7.1.1).

Схема 7.1.1

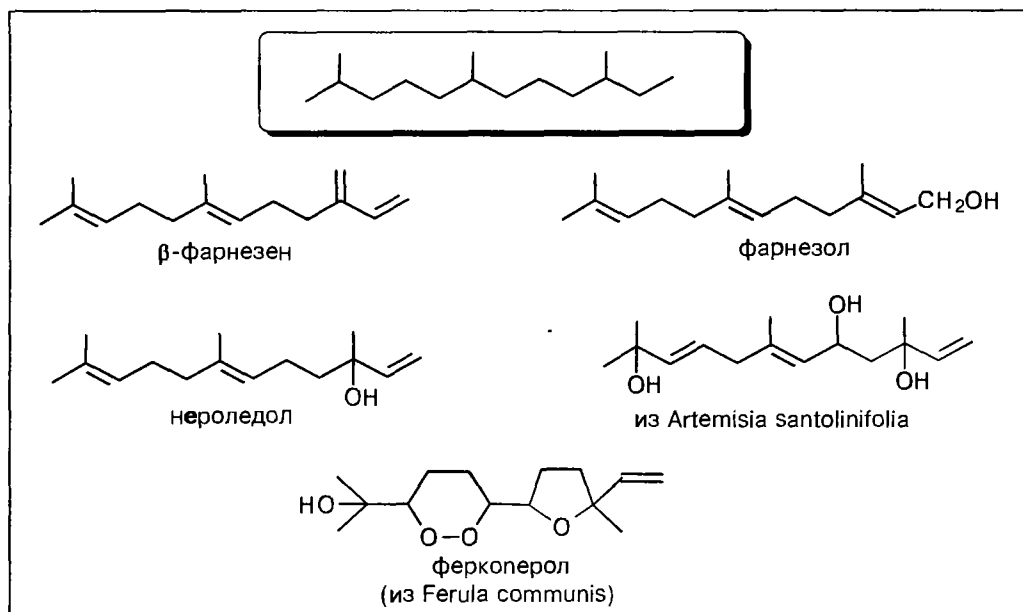
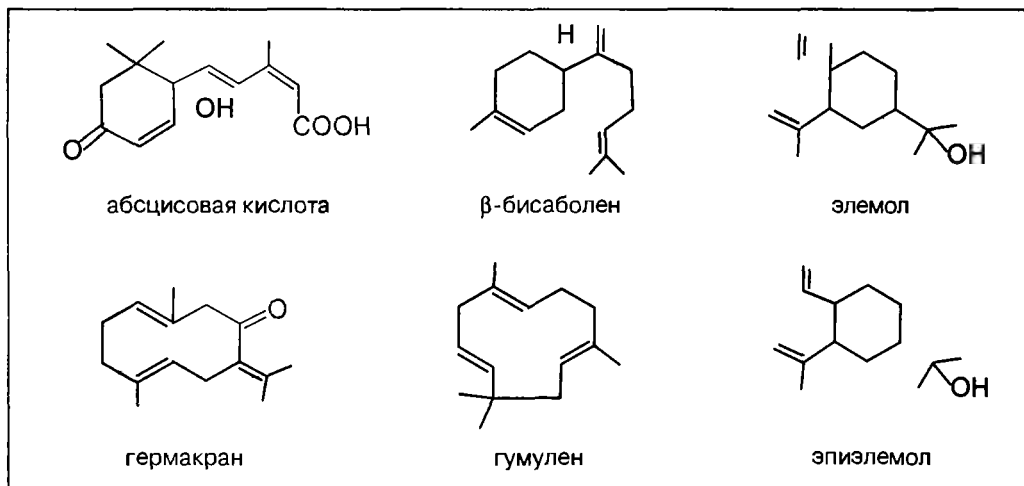


Схема 7.1.2



Моноциклические сесквитерпены представлены несколькими группами, различающимися по размеру цикла (схема 7.1.2). Это соединения с циклогексановым фрагментом — циклофарнезаны, бисаболены, элеманы; соединения 1-изопропил-4,8-диметилциклодекановой структуры — гермакраны; сесквитерпены гумуланового типа с 1,1,4,8-тетраметилциклоундекановым скелетом.

На примере элемановых сесквитерпенов мы можем проследить разделение их на подгруппы в зависимости от пространственного строения молекул: у элемана олефиновые заместители находятся в транс-положении, если же эти заместители составляют цис-конфигурацию — то это уже сесквитерпены эпизелманового типа.

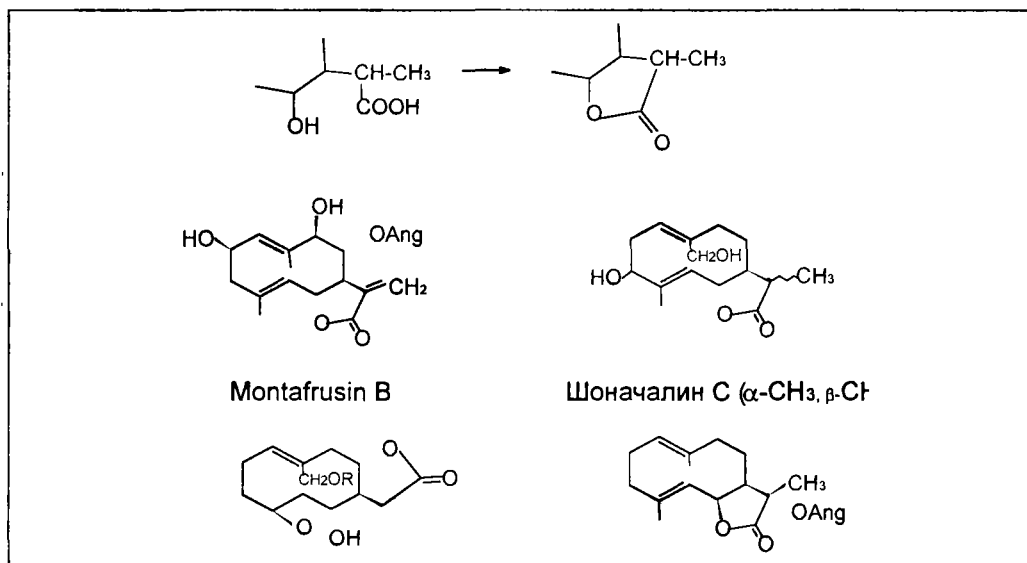
Соединения гермакрановой группы интересны тем, что среди их функциональных производных на первое место выходят лактоны. Они многочисленны также во многих других группах сесквитерпенов, что и послужило причиной выделения их в отдельный класс природных соединений — сесквитерпеновые лактоны (схема 7.1.3). Эти лактоны образуются взаимодействием спиртовой группы, находящейся в цикле и карбоксильной группой окисленного α-изопропильного фрагмента,

формируя таким образом γ-лактоновое кольцо с разветвлением. В качестве разветвления выступают обычно метильная или метиленовая группа, последняя иногда функционализируется до эпоксидной, спиртовой или гликолевой. Сочленение углеводородного и лактонового циклов обычно имеет транс-конфигурацию, но иногда встречаются сесквитерпеновые лактоны цис-конфигурации.

Только в течении 1986 г. в литературе описаны более 100 лактонов гермакранового типа, извлеченных из 60 видов растений различных семейств.

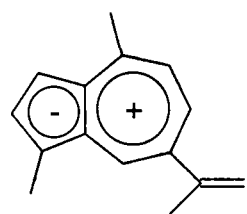
Бициклические сесквитерпены — самая многочисленная группа терпенов по структурным типам. Наиболее распространенными из них являются: кадинаны, эудесманы, эремофиланы (4,4,0-бициклодекан); гваяны и каротаны (5,3,0-бициклодекан); кариофиланы (7,2,0-бициклодекан); спироциклические — ветиваны и шамиграны (схема 7.1.4). Также следует отметить специфическую структуру ароматического димерного сесквитерпена госсипола, который можно рассматривать как производное кадинена, полученное различными реакциями окисления последнего (дегидрирования, окислительного сочетания, гидроксирования). Интересны сесквитерпены азуленового

Схема 7.1.3

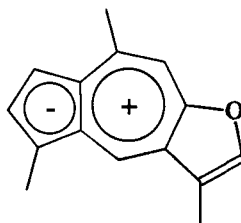


типа: эти небензоидные ароматические углеводороды обычно образуются из многих терпенов гваянового типа в условиях гидроdistилляции соответствующего эфирного масла, но есть случаи

их образования и в природных источниках непосредственно (лактаразулен выделен из съедобного гриба *Lactarius deliciosus*, линдеразуле — из горгониевых кораллов *Paramuricea chamaeleon*)



лактаразулен,
голубой ($\lambda_{\text{max}} \approx 610 \text{ нм}$)



линдеразулен,
фиолетовый ($\lambda_{\text{max}} \approx 673 \text{ нм}$)

Можно выделить также группу сесквитерпенов, структура которых является как бы простой производной некоторых монотерпенов, т.е. переход от известного монотерпена к сесквитерпену совершается достаточно простым наращиванием углеродного скелета еще одним изопреноидным звеном. Это могут быть производные 3-карена, тимола, туйана, ментана, камфена (табл. 7.1.1).

Периодически в различных источниках в небольших количествах обнаруживаются три- и тетра-циклические

сесквитерпены. Некоторые из них являются определяющими в биологической активности экстрактов лекарственных растений: отметим ледол, пачулевый спирт, трицикловестивен и т.д. (схема 7.1.5). Структуры углеродного скелета трициклических сесквитерпенов буквально поражают своим разнообразием, непредсказуемостью, а потому, снова и снова, невольно возникает вопрос — для чего Природа создала и создает весь этот молекулярный арсенал, а можно сказать — молекулярный банк, а возможно — китайскую

Схема 7.1.4

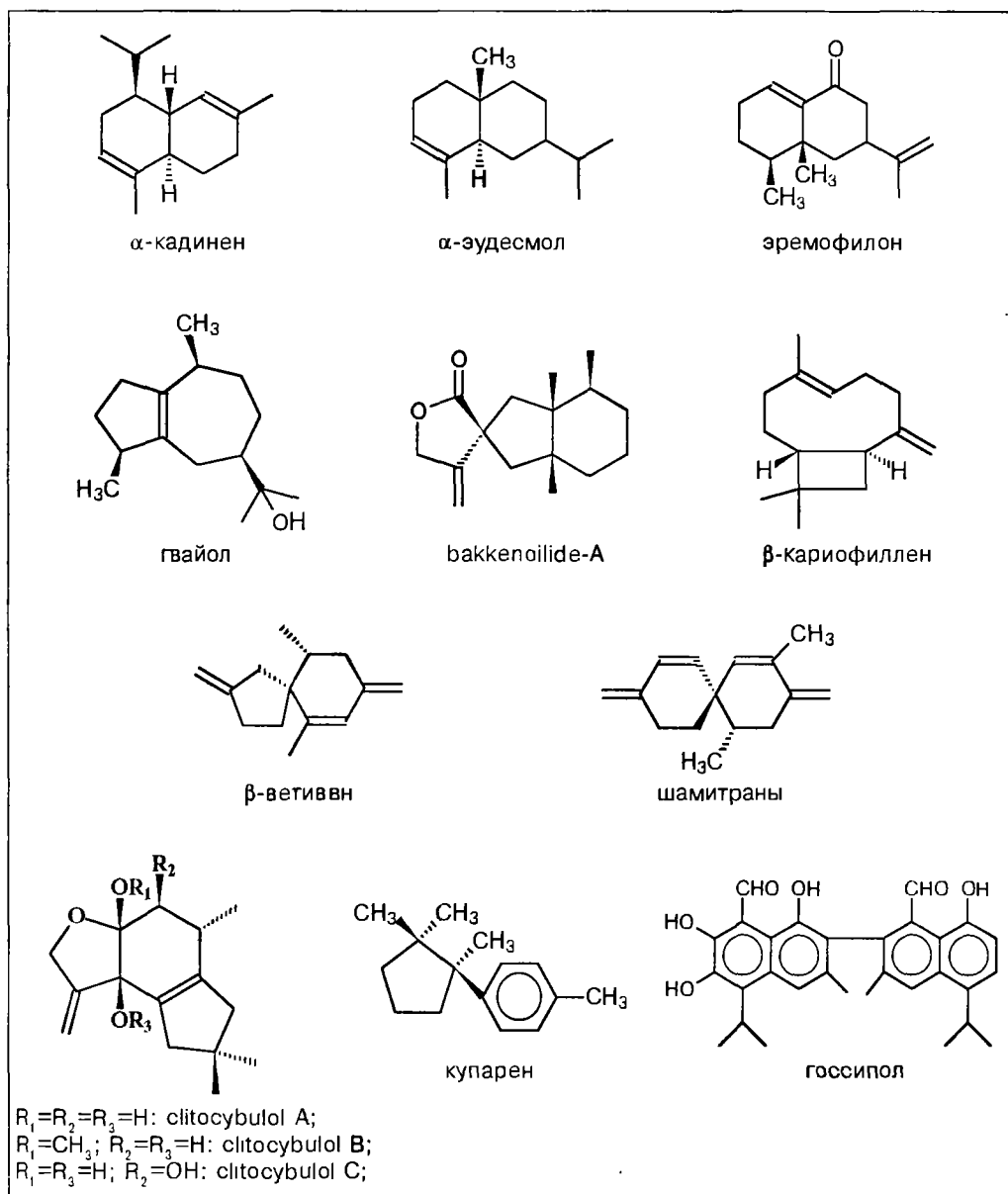


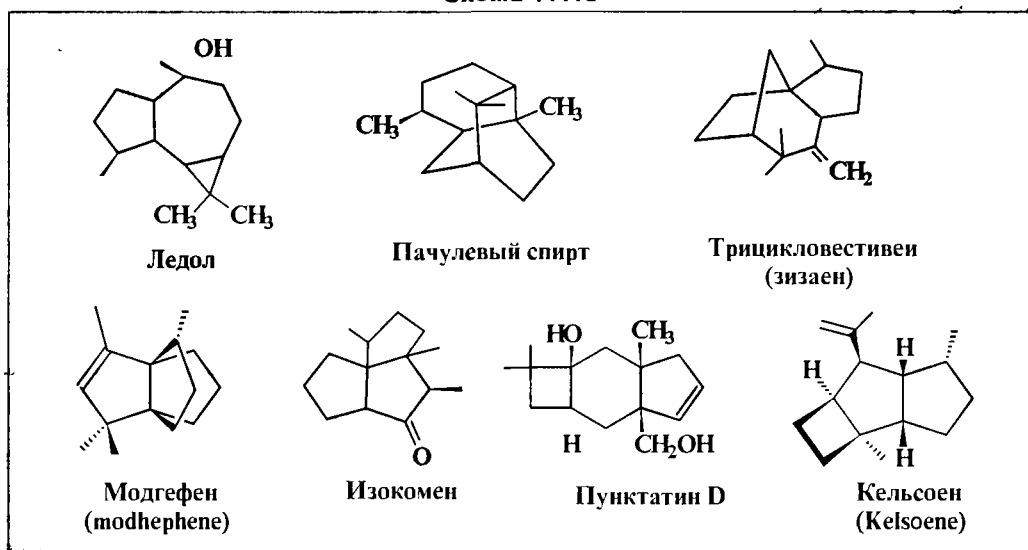
Таблица 7.1.1.
Сесквитерпены — простые и производные монотерпенов.

Название	Структура	Источник
Сесквикарен		

Таблица 7.1.1 (продолжение).

Название	Структура	Источник
β -сантален		<i>Santalum album</i>
Эпоксид α -бисаболена		Секс-феромон жука <i>Nezara viridula</i>
Куркуфенол		Из морских губок <i>Didiscus flavus</i>
Циклоупаренол		Из печеночника <i>Marchantia polymorpha</i>

Схема 7.1.5



азбуку. Кстати, последнее сравнение не лишено смысла — многообразие предметов и действий соответствует столько же иероглифов; так и в живой природе — огромное количество соединений соответствует многообразию представителей живого мира, взаимодействию между ними и взаимодействию внутри них.

Полезные свойства сесквитерпенов достаточно разнообразны. Некоторые из них обладают приятным и устойчивым запахом, что позволяет использовать их в парфюмерии (пачулевый спирт, эфиры фарнезола, санталол) в качестве душистых компонент и фиксаторов запаха. Действующим началом багульника является ледол, который угнетает кашлевой рефлекс. Гумулен, кариофилен и их функциональные производные являются основными компонентами масла хмеля, некоторых видов ореха. По многим данным перспективными в качестве лекарственных препаратов являются сесквитерпеновые лактоны. Спектр их действия достаточно

широк: они обладают бактерицидной, фунгицидной, антифидантной и аттрактантной активностью; проявляют свойства регуляторов роста растений. Но особенно ярко у этого класса терпенов выражена цитотоксическая активность: как правило, у лактонов с экзо-метиленовым фрагментом в сочетании с эпоксидным циклом. Лактоны гваянового типа являются предшественниками азуленов, обеспечивающих биологическую активность ромашки аптечной, тысячелистника обыкновенного, некоторых видов полыни. Из полыни *Artemisia annua* L. выделен лактон артемизинин, эффективный для лечения некоторых видов малярии.

Наиболее характерные представители сесквитерпенов, проявляющие ту или иную биологическую активность, приведены в **табл. 7.1.2**. Уместно отметить, что в сравнении с монотерпенами, сесквитерпены демонстрируют более существенную физиологическую и фармакологическую значимость.

Таблица 7.1.2.
Некоторые биологически активные сесквитерпены.

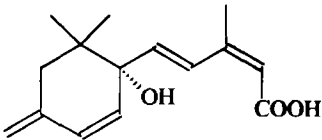
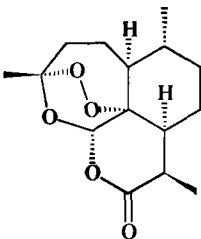
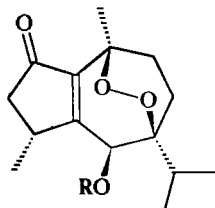
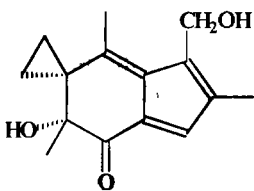
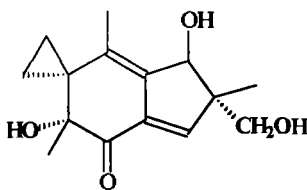
Название	Структура	Источник и свойства
Абсцисовая кислота		Содержится во всех частях растений в концентрациях от 10^{-6} до 10^{-9} мг/л. Ингибитор роста растений (антагонист ауксинов, гиббереллинов, цитокининов), ускоряет созревание растений, обеспечивает переход растения в состояние покоя. Присутствует в картофеле, лимонах, авокадо, листьях розы, в капусте, березе, платане и др.
Артемизинин (кит. Qinghaosu)		Из <i>Artemisia annua</i> L. (Compositae). Высокоэффективен против некоторых видов малярии. Растение широко используется в китайской традиционной медицине.

Таблица 7.1.2 (продолжение).

Название	Структура	Источник и свойства
Изонардопероксид		Из <i>Nardostachys chinensis</i> , используемого в восточной медицине. Антималярийная активность против <i>Plasmodium falciparum</i> $EC_{50}=4,5 \times 10^{-6}$ М
Гидроксиметилацил-фульвен (HMAF, также MGI-114) —		Антибиотические субстанции из <i>Basidiomycetes</i> , из съедобных грибов <i>Lampteromyces japonicus</i> . Превосходная противоопухолевая активность: илудин S более активен, но более токсичен. HMAF проходит II фазу клинических испытаний.
Илудин S		

7.2. Химические свойства сесквитерпенов

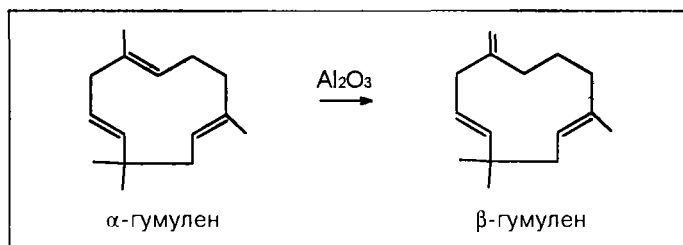
Если проанализировать структурные формулы сесквитерпенов, приведенных выше, то можно достаточно однозначно предсказать целый ряд их химических превращений в соответствии со свойствами функциональных групп, у них имеющих. Во-первых, это серия реакций олефиновых связей: электрофильное галогенирование, гидратация в присутствии кислот, эпоксидирование надкислотами, различные реакции окисления — от способа Вагнера, ведущего к гликолям, до полного расщепления двойных связей до соответствующих кислот и т.д. Также мы можем описать реакции сесквитерпенов, содержащих гидроксильные, кетонные, альдегидные и карбоксильные группы, т.е. процессы дегидратации, этерификации, окисления и т.д.

Простота этого подхода является кажущейся, так как такие реакции можно

реализовать практически всегда, но далеко не всегда мы получим продукт, строение которого соответствует превращению именно этой единственной функции. Другими словами, структурное богатство сесквитерпенов делает их весьма лабильными соединениями. Конформационное и конфигурационное разнообразие их молекул, сочетание нескольких функциональных групп — все это служит предпосылкой для достаточно сложных и неоднозначных превращений сесквитерпеновых соединений.

Наиболее интересны и многогранны превращения сесквитерпенов, включающие образование промежуточных соединений и переходных состояний карбокатионного типа, провоцирующих рототропию и скелетные перегруппировки. Рассмотрим некоторые примеры сесквитерпеновых реакций

Схема 7.2.1



разного типа. Так, α -гумулен является неустойчивым соединением и легко изомеризуется на окиси алюминия в β -изомер (схема 7.2.1).

Прототропия имеет место и при дегидратации сесквитерпеновых спиртов: из эпиэлемола при отщеплении воды (в зависимости от используемого реагента) образуются изомерные эпиэлемены (схема 7.2.2).

Часто при дегидратации сесквитерпеновых спиртов в кислых условиях происходят перегруппировки углеродного скелета. Так, гермакра-1,6-диен-5-ол при обработке муравьиной кислотой образует продукты трансаннуляционной циклизации (схема 7.2.3).

Некоторые реакции дегидратации сесквитерпеновых спиртов сопровождаются раскрытием циклов, особенно

Схема 7.2.2

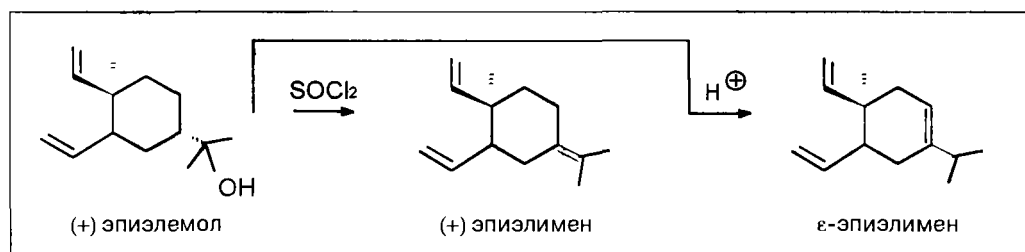


Схема 7.2.3

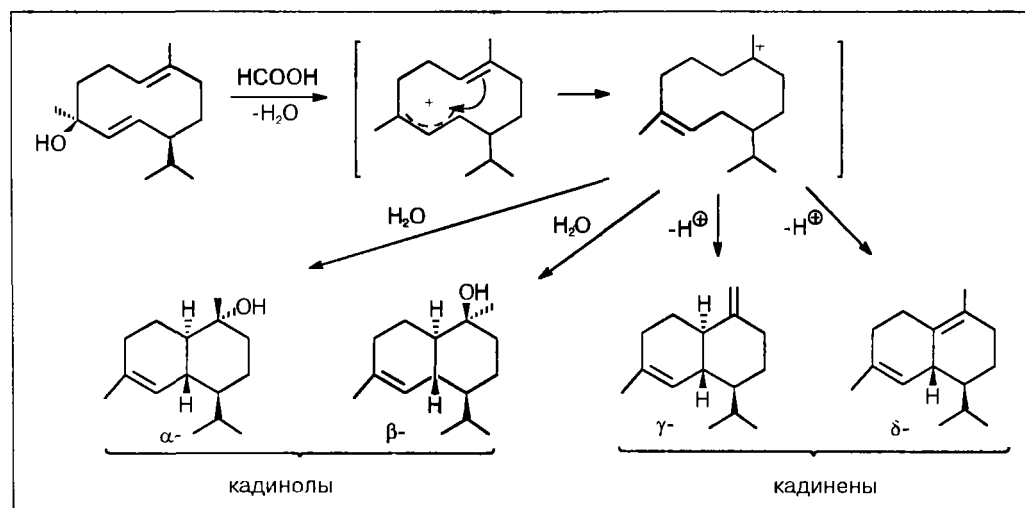
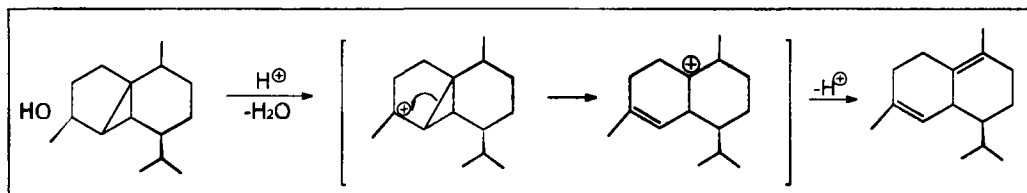


Схема 7.2.4

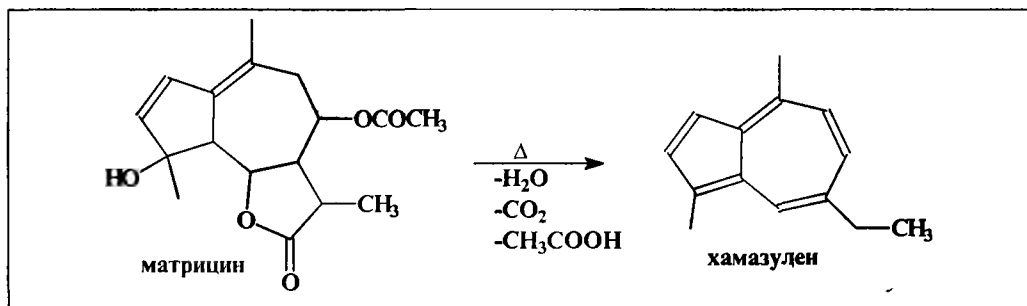


если исходная углеродная система существенно напряжена (схема 7.2.4).

Интересные превращения имеют место при термоллизе сесквитерпеновых лактонов гваяновой структуры. В том случае, если такой сесквитерпен

имеет набор функциональных групп, способных к элиминированию в количестве, достаточном для образования полностью ненасыщенной молекулы, такой процесс очень легко реализуется.

Схема 7.2.5



В некоторых растениях семейства *Asteraceae* (под *Achillea* L., *Artemisia* L., *Matricaria* L.) содержатся гваянолиды, которые уже при температуре кипящей воды, т.е. в процессе кипячения или гидродистилляции, легко отщепляют H_2O , CO_2 и CH_3COOH , образуя ароматический

углеводород необычной структуры — хамазулен (класс азулены), который имеет интенсивный синий цвет и является основной биологически активной компонентой эфирных масел, экстрактов и настоев, полученных из этих источников (схема 7.2.5).

7.3. Дитерпены и сестертерпены

Дитерпены представлены значительно в меньшей степени в растительном мире, чем сесквитерпены, но все же это не экзотические соединения, а как компоненты смол хвойных растений они присутствуют повсеместно и в значительных количествах. Ассортимент этого класса терпеноидов значительно расширился в последнее время благодаря интенсификации исследований химического состава морских организмов и микроорганизмов. Не расписывая их по скелетным группам,

в общем заметим, что анализ их структур и, соответственно, классификация также берет в основу степень циклизации углеродного скелета. Типичные случаи дитерпеновых структур и наиболее яркие представители этого класса дитерпеноидов представлены в табл. 7.3.1. Ациклические дитерпены очень немногочисленны, можно сказать, представлены единичными представителями — это фитол и его производные. Из последних интересен дитерпеноид, являющийся сложным

Таблица 7.3.1.
Основные типы и некоторые представители дитерпенов.

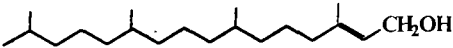
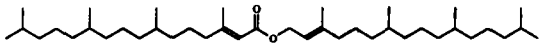
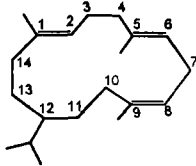
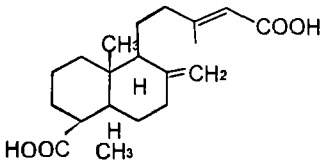
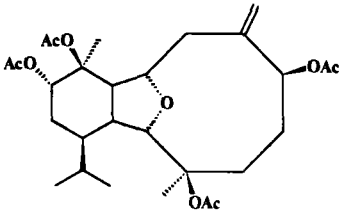
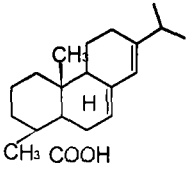
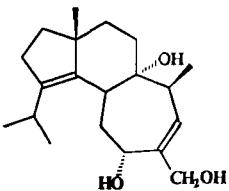
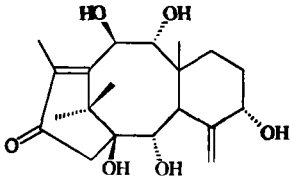
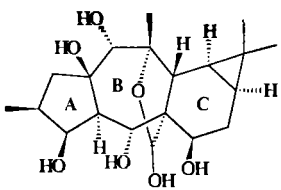
Название	Структура	Источник и свойства
Фитол		Распространен повсеместно как компонент хлорофиллов.
		Из водяного папоротника <i>Azolla nilotica</i> .
Цембрен (цебрановые)		Выделен из сосновой смолы, существует несколько изомеров по положению двойных связей и их гидроксипроизводные.
Агатовая кислота (лабдановые)		Представитель лабдановых терпенов, распространенных существенно шире, чем цебрановые, особенно в виде кислотных производных — спиртовых, карбонильных и карбоксильных.
Eunicillin		Из средиземноморских кораллов <i>Eunicella stricta</i> .
Абиетиновая кислота (абиетановые)		Наряду с изомерными ей кислотами представляет группу смоляных кислот, основной компонент нелетучей части живиц хвойных — канифоль.
Циататриол		Агликон некоторых гликозидных антибиотиков.
Таксидин (таксаны)		Выделен из различных видов Тисса (<i>Taxus spp.</i>).

Таблица 7.3.1 (продолжение).

Название	Структура	Источник и свойства
Euphorepinol		Из растения семейства <i>Euphorbiaceae</i>

эфиром фитола и соответствующей ему карбоновой кислоты.

Моноциклические diterпены в наибольшей степени представлены макроциклическими производными цембранового типа с 14-ти углеродным скелетом цикла.

Бициклические diterпены представлены углеродными системами декалина — лабданами и дриманами, являющимися одними из главных групп этого типа. Также многочисленны бициклы, образованные из цембранов за счет дополнительного мостика внутри этого большого цикла.

Трициклические diterпены чаще обнаруживаются в хвойных. Из них наиболее интересны производные абие-тана и таксана. В последнее время найдено немало трициклических diterпенов с конденсированными циклами различного размера и в различных сочетаниях — циатановые соединения, например.

Даже при беглом знакомстве с химическим строением diterпенов любой группы можно понять, что их химические возможности, порожденные многообразием углеродных скелетов и насыщенности их разнообразными

Таблица 7.3.2.
Некоторые биологически активные diterпены.

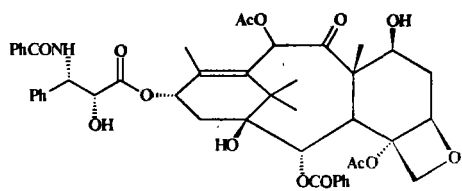
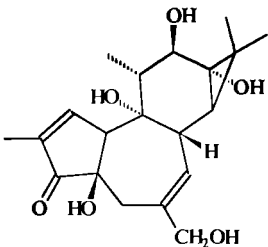
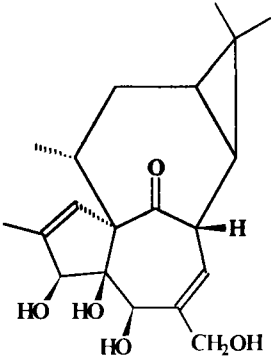
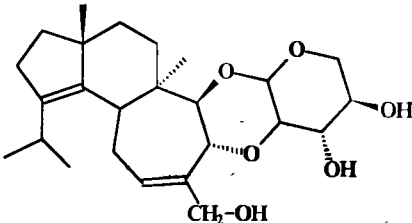
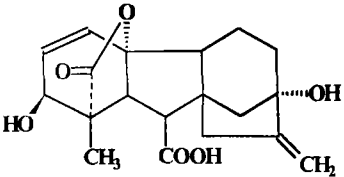
Название	Структура	Источник и свойства
Таксол		Мощное противоопухолевое средство, проходит клинические испытания, наряду с серией родственных природных соединений и их синтетических производных. Содержатся в растениях <i>Taxus baccata</i> , <i>T. brevifolia</i> , <i>T. chinensis</i> , <i>T. cuspidata</i> , <i>T. wallichiana</i> , <i>Austrotaxus spicata</i> .
Форбол		Из масла семян <i>Croton tiglium</i> L., <i>Euphorbiaceae</i> .

Таблица 7.3.2 (продолжение).

Название	Структура	Источник и свойства
Ингенол		Из <i>Euphorbia ingens</i> , Анти-ВИЧ активность, активирует протеин киназу С. Эфиры ароматических аминокислот форбола и ингенола — мощные опухоле-промотирующие агенты, тогда как в свободном виде она такого действия не оказывают.
Эринацин С		Из базидиомицет <i>Hericium erinaceum</i> , вместе с эринацинами А, В и Р. Мощные стимуляторы активности синтез-факторов роста нервных клеток; агонисты К-опиоидных рецепторов.
Гибберелловая кислота		Растительный гормон. Выделен из продуктов жизнедеятельности грибов — <i>Gibberella fujikuroi</i> , <i>Fusarium monil.</i> Усиливает рост растений, особенно сеянцев.

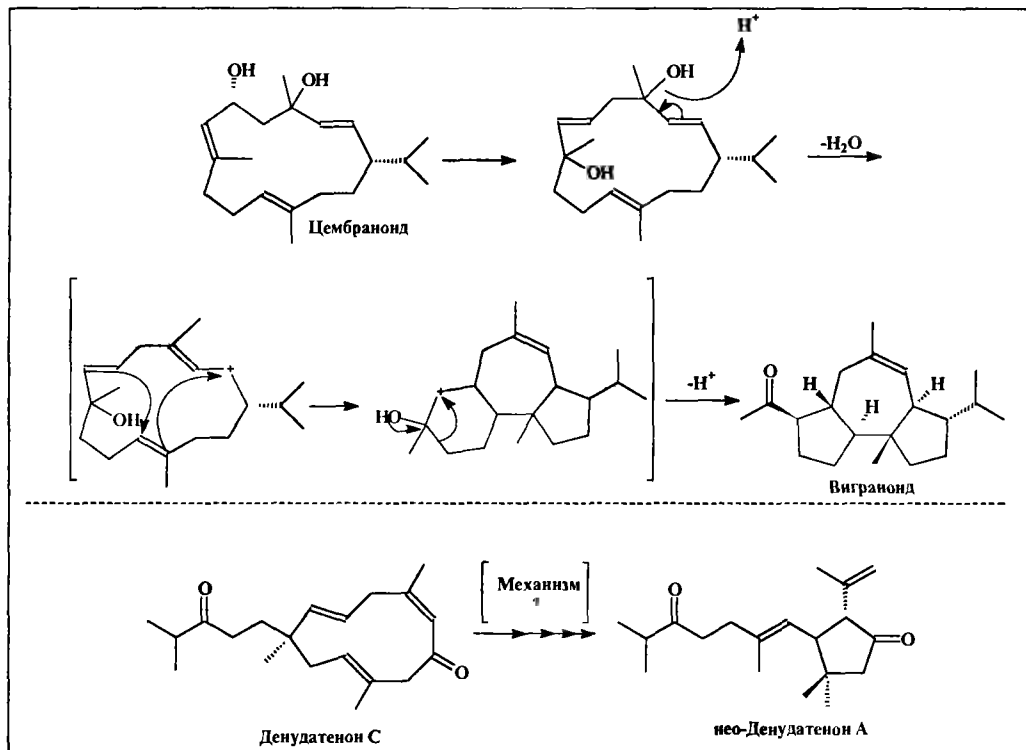
функциональными группами, очень велики. Причем многие химические свойства дитерпеноидов мы можем и предсказать, исходя из общих положений органической химии, анализируя их химические структуры. Но, как это всегда имеет место в природной химии, есть свойства, обязанные сочетанию функций и структуры углеродного скелета. Как правило, это перегруппировочные процессы, следствием которых являются взаимопереходы одних структурных типов дитерпенов в другие. Особенно к этому склонны дитерпены, содержащие углеродные циклы большого размера: цембрановые, вибсановые и др. Ненасыщенные циклы большого размера, ввиду своей конформационной подвижности, при иницировании, (обычно каталитическом) электрофильного

центра, имеют тенденцию к образованию новых эндо-циклических углерод-углеродных связей, в результате чего молекула увеличивает свою степень цикличности: моноциклические дитерпены преобразуются в бициклические, бициклические — в трициклические и т.д. Интересно, что такие процессы осуществляются легко как *in vivo*, так и *in vitro* (схема 7.3.1).

Нередки в группе дитерпенов соединения и с тетрациклическим углеродным скелетом: например, зуфоретинол содержит уникальную 5-7-6-3 конденсированную циклическую систему.

Биологическая активность дитерпенов ярко выражена: соединения этой группы терпеноидов очень часто проявляют цитотоксическую активность, причем столь эффективную, что

Схема 7.3.1



ряд из них проходят клинические испытания; развиваются работы по их химической модификации для достижения еще лучших показателей — в первую очередь, все вышесказанное относится к производным таксана (таксоидам). Но если таксол — это потенциальное противоопухолевое лекарство, то дитерпеноид форбол, это дитерпеноид, провоцирующий образование злокачественных образований. Некоторые дитерпеноиды обладают росторегулирующим действием в растениях, проявляют антифидантную и антифунгицидную активность и др. (табл. 7.3.2).

Сестерпеноиды — самая малочисленная группа терпеноидов после гемитерпенов, но и самая молодая (первые обзоры и основной банк публикаций на эту тему приходится на последнее десятилетие XX века). Если еще недавно были известны только отдельные их представители, то в последние годы, благодаря усовершенствованию методов исследования природных

соединений, позволяющих детектировать вещества в очень малых количествах и расширению области поисков природных субстанций (в первую очередь, биологически активных) в сферу морских организмов и микроорганизмов, этот вид терпеноидов определился самостоятельной полновесной группой с обозначившейся классификацией. Эта классификация построена по тому же принципу, что и в других терпеновых группах — по характеру циклизации углеродного скелета.

Морские организмы (особенно губки) являются основными источниками ациклических сестертерпеноидов, терминальные изопреновые звенья которых обычно находятся в лактонной и (или) фурановой формах. Моноциклические и бициклические сестертерпены, также чаще извлекаемые из продуктов моря, несут обычно циклогексановые фрагменты и карбоксильную группу. То же самое в значительной степени касается три- и тетрациклических

Таблица 7.3.3.
Типичные представители сестертерпенов.

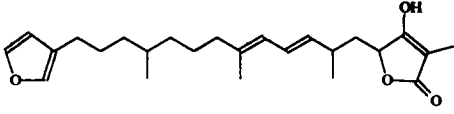
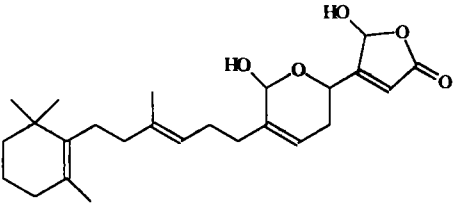
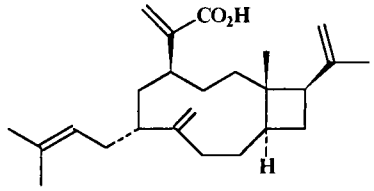
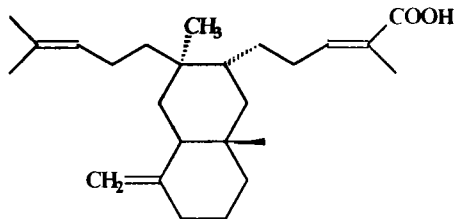
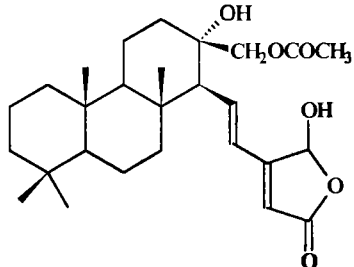
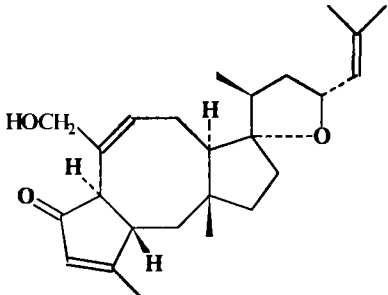
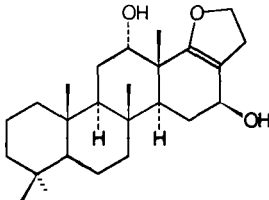
Название	Структура	Источник и свойства
Тетроновая кислота		Из австралийской губки вида <i>Psammocinia</i> , обладает антимикробной активностью
Маноалид (Manoalide)		Из губок <i>Hyrtios erecta</i> , противовоспалительный агент, ингибитор фосфолипазы A ₂ .
Рауловая кислота		Главная биоактивная компонента новозеландского растения <i>Raoulia australis</i> (Asteraceae).
Биллосеспен А		Из губок <i>Dysidea cinerea</i> в Красном море, цитотоксичны к нескольким линиям раковых клеток человека.
Спонгианолид А		Из карибской губки <i>Cacospongia linteiformis</i> . Ингибитор протеинкиназы C.
Офиоболин Х		Из грибов <i>Polyangium celulosum</i> . Активен против <i>Trichophyton mentagrophytes</i> .

Таблица 7.3.3 (продолжение).

Название	Структура	Источник и свойства
О-дезацетил-фуроскаларол		Из Окинавской губки рода <i>Hyrtios</i> . Увеличивает синтез фактора роста нервных клеток и может обеспечить подход к лечению таких нервных нарушений, как болезнь Альцгеймера.

терпеноидов этого типа. Отклонением от этой закономерности являются офиоболыны, продуцируемые исключительно грибами и некоторые другие близкие по структуре сестертерпеноиды. Среди тетрациклических сесквитерпеноидов доминируют формы скаларанового типа с системой четырех конденсированных циклогексанов по типу пергидробензофенантрена (табл. 7.3.3).

Из тех данных, которые накопились к настоящему времени о сестертерпенах, видно, что для морских организмов характерно образование ациклических и циклогексановых углеродных скелетов, тогда как грибы и растения продуцируют циклические системы с фрагментами от циклобутанового до циклопентадеканового в различных сочетаниях.

7.4. Тритерпеноиды и стероиды

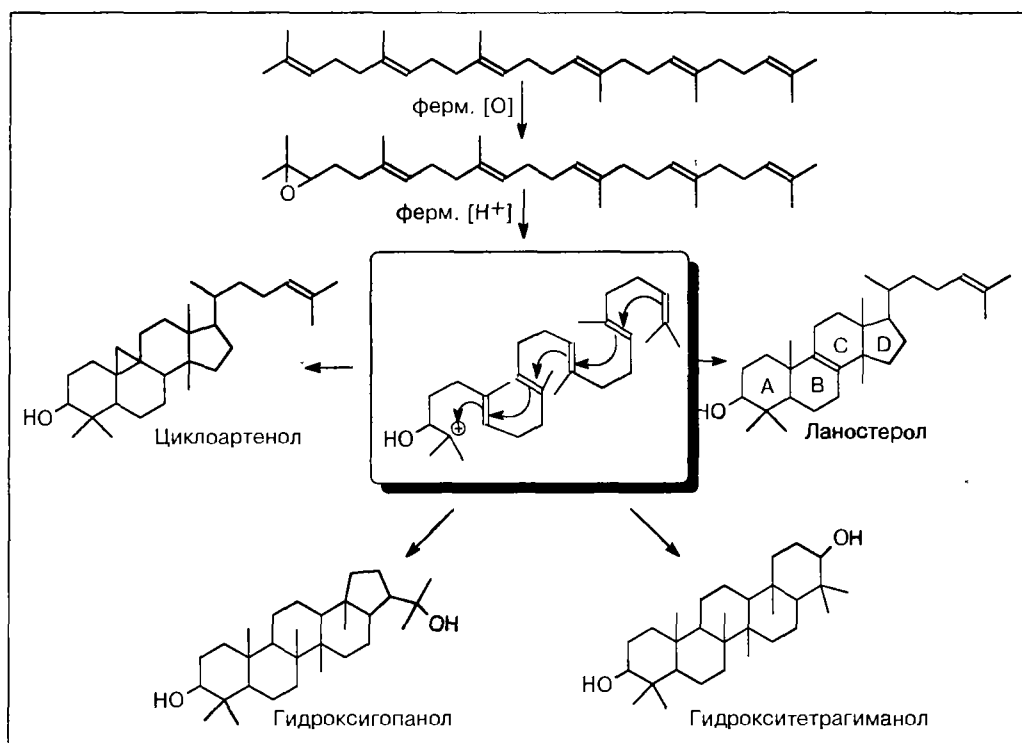
Тритерпеноиды отличаются от всех предыдущих групп изопреноидов, во-первых — меньшим разнообразием структурных типов, во-вторых — большим распространением в разнообразных организмах: их находят в растениях, в микроорганизмах, в животных, в морских организмах и в органических геологических сферах (нефть, осадочные породы). Следующая особенность этих соединений — некоторые тритерпеноиды претерпевают деградацию углеродного скелета, причем иногда весьма существенную — от C_{30} до C_{18} . Эти деградированные тритерпены образуют группу соединений специфической и очень важной физиологической активности под общим названием стероиды, которые характерны, в основном, для высших животных и человека, в том числе.

В связи с вышесказанным, будет удобнее начать описание этой группы изопреноидов со структурного анализа в свете их биосинтеза. А классификацию соединений провести согласно природным источникам, а именно:

растительные тритерпеноиды, стероиды, тритерпеноиды морских организмов, гопаиноиды.

Сквален — единственный ациклический тритерпен, он же основополагающий тритерпен всего класса тритерпеноидов. Этот изопреноид найден во многих растениях, микроорганизмах, животных (в том числе, морских). Образуется он во всех тех организмах, где присутствуют тритерпеноиды вообще, так как последние образуются из него по одной общей схеме, в основе которой лежит процесс эпоксидирования терминальной олефиновой связи сквалена, с последующей синхронной многоцентровой циклизацией сквален-оксида в условиях кислотного катализа. Результатом этого процесса являются полициклические конденсированные системы с циклогексановыми фрагментами, как основными — только изредка это бициклические или трициклические углеродные скелеты, тетра- и пента-циклические системы составляют основу большинства тритерпеноидов (схема 7.4.1).

Схема 7.4.1



Движущей силой этого многоцентрового процесса является легкость кислотно-катализируемого раскрытия эпоксидного цикла и электрофильного присоединения карбокатионного центра по двойной углерод-углеродной связи — последний процесс является наиболее ценным, так как в результате каждого акта присоединения образуется карбоцикл и новый карбокатионный центр. В настоящих реакциях кроме генерирования активных частиц, инициирующих начало реакций, ферменты проводят “укладку” скваленовой цепочки в конформации, благоприятствующие серии последовательных циклизаций.

На схеме приведены принципиальные типы полициклических структур, образующихся в результате циклизации сквалена. Известны случаи образования тритерпеноидов, содержащих семичленные циклические фрагменты или меньшее количество конденсированных циклов в системе, являющихся

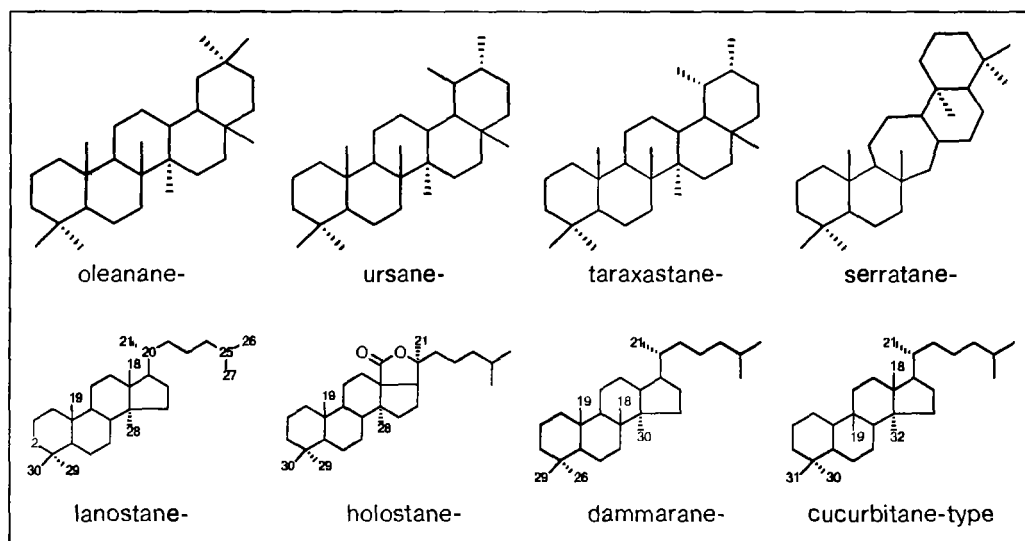
следствием вторичных метаболических процессов: изомеризации, расщепления эндо-циклических связей, дегградации.

Растительные тритерпены, повсеместно встречающиеся в различных растениях, обычно накапливаются в последних в виде эфиров различных кислот или в виде гликозидов. В последнем случае они образуют так называемые стероидные сапонины, а тритерпены, участвующие в этих образованиях, выделяют в группу сапогенинов, основные структурные типы которых приведены на *схеме 7.4.2*.

Самое большое количество тритерпеновых сапогенинов приходится на тип олеонена — более 50%. Достаточно часто встречается сапонины манестановой и даммарановой структуры.

Соответствующие сапонины они образуют O-гликозидной связью своего спиртового гидроксила при C₂ с самыми различными углеводами, моносахаридами и олигосахаридами; при

Схема 7.4.2



наличии других гидроксильных групп (в том числе, карбоксильных) возможно гликозилирование тритерпеноида и с их участием.

Гликозиды тритерпеноидов, т.е. сапонины, являются поверхностно-активными веществами, образуют устойчивую мыльную пену, обладают гемолитическим действием, ядовиты для

животных дышащих жабрами. Многие тритерпеновые гликозиды являются активными компонентами лекарственных растений восточной медицины, обеспечивая им противовоспалительный эффект, цитотоксическое действие и др. Некоторые типичные тритерпеновые сапонины приведены на *схеме 7.4.3*.

Схема 7.4.3

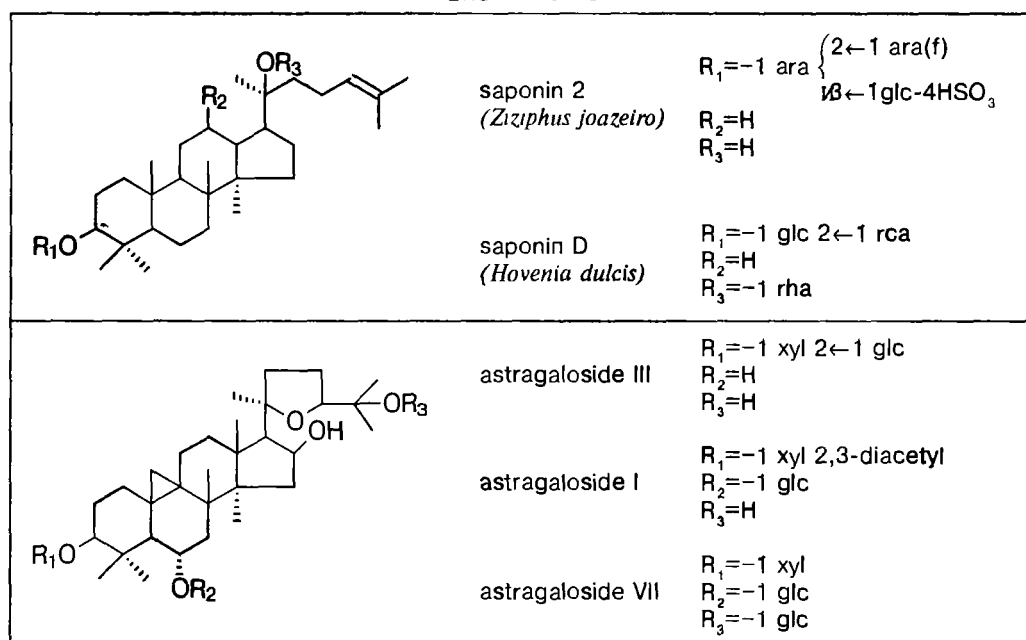
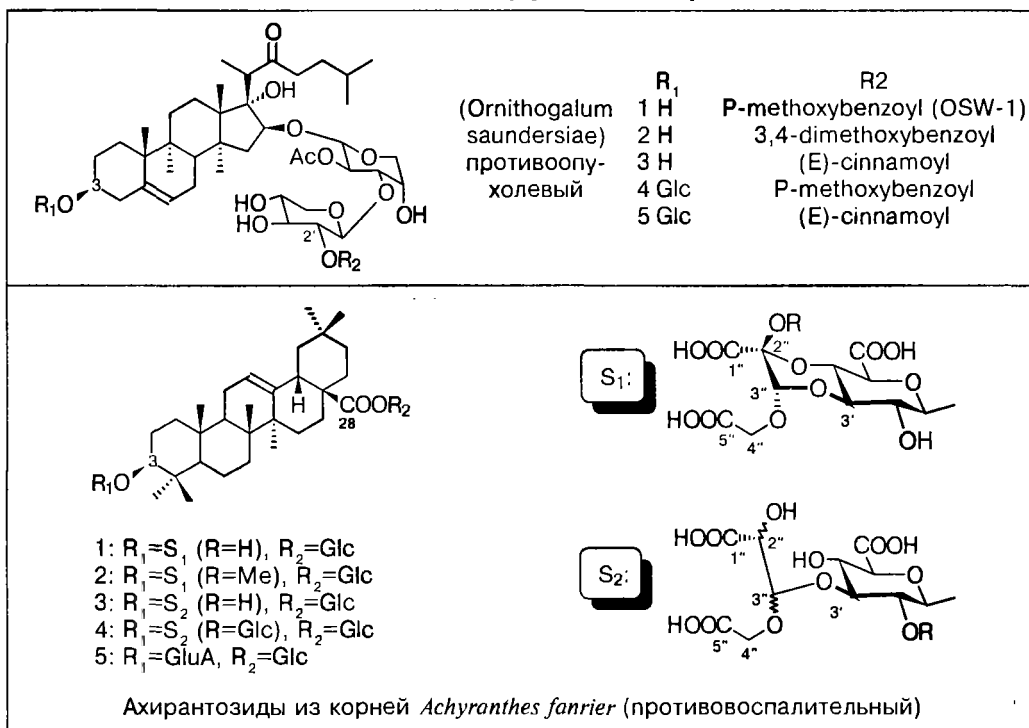


Схема 7.4.3 (продолжение)



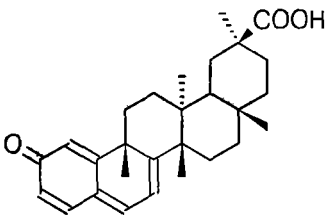
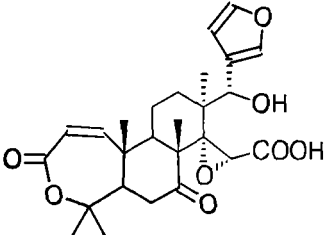
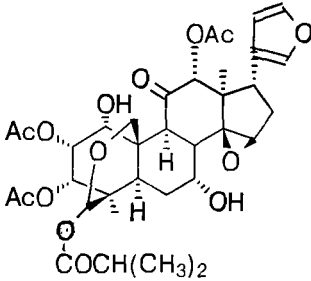
В растительном мире тритерпены представлены и в свободной форме, т.е. не в качестве агликонов сапониновых гликозидов. Структурное разнообразие их несколько выше, чем у сапонинов, и в их среде выделяют несколько типичных групп, таких как **витастероиды**, для которых характерны наличие лактонного, непредельного или эпоксицированного, фрагмента при цикле D и отсутствие кислородной функции (спиртовой или

карбонильной) у атома C^2 цикла A; **хинонметидные тритерпены** — пентациклические тритерпеноиды с высокой степенью ненасыщенности циклов A и B достаточно электрофильного характера; **лимоноиды**, отличающиеся высокой степенью вторичных метаболитических преобразований с потерей нескольких углеродных атомов, разрывом эндо-циклических связей и существенным окисигенированием молекул (всегда присутствует фурановый фрагмент).

Таблица 7.4.1.
Типичные представители некоторых групп тритерпеноидов.

Название	Структура	Источник и свойства
Витастероиды Витаферин А		Из индийского лекарственного растения <i>Withania somnifera</i> , противобактериальная активность.

Таблица 7.4.1 (продолжение).

Название	Структура	Источник и свойства
Хинонметидные тритерпеноиды Целастрол		<i>Celastrus paniculatus</i> . <i>Tritergium wilfordii</i> . Инсектицид.
Лимоноиды Обакунон		Из кожуры цитрусов (<i>Citrus unshiu</i>).
Трихилин Н		Из <i>Melia toosendan</i> . Цитотоксичен по отношению к клеткам KB.

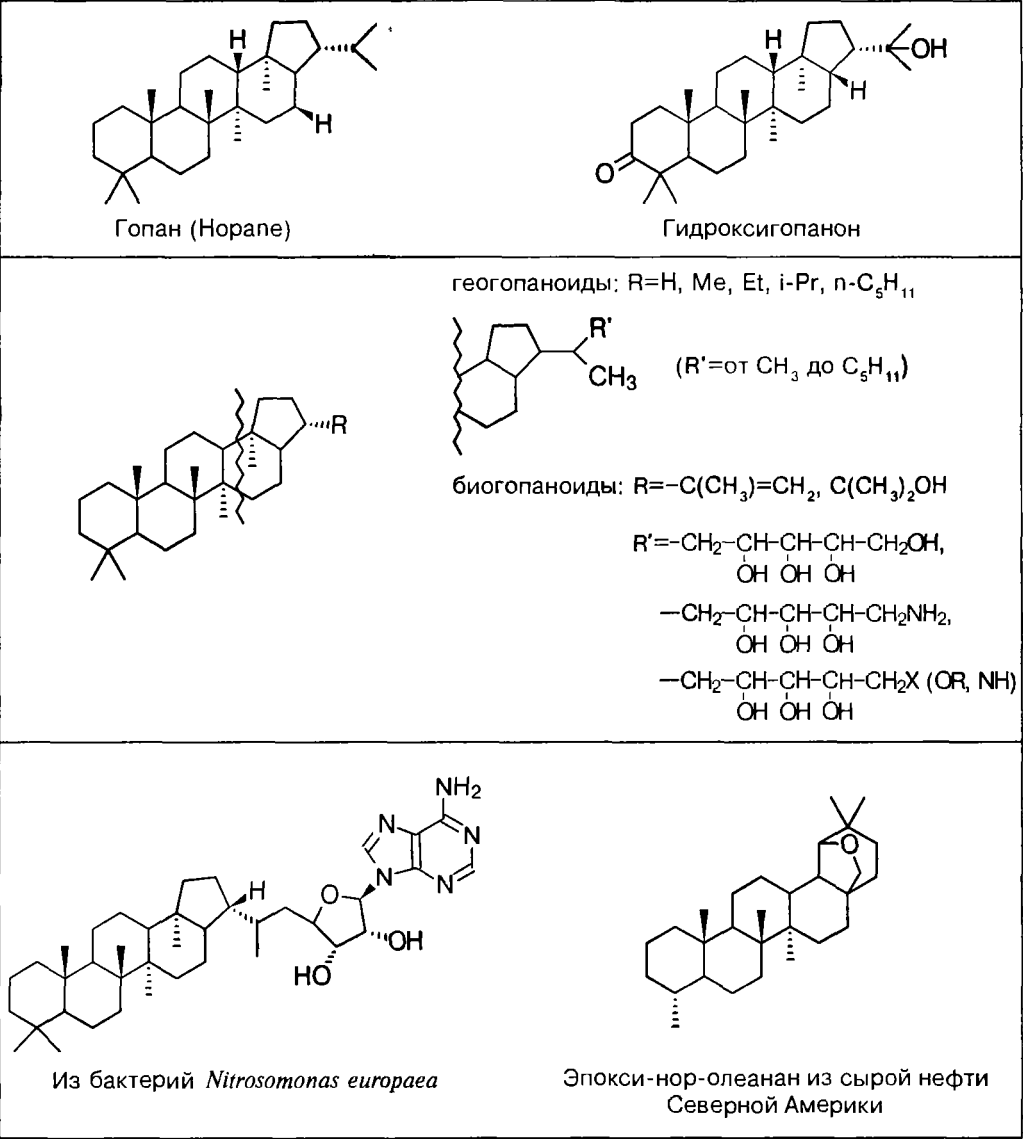
Представленные в табл. 7.4.1 тритерпеноиды отличаются достаточно высокой степенью функционализации электрофильного характера: неопределенные лактонные циклы, неопределенные сопряженные кетоны, эпоксидные группы, аллильные спиртовые фрагменты — все эти функции химически активны по отношению к нуклеофилам, содержащим сульфидные группы, функции первичного и вторичного амина, прокарбанионные центры, т.е. настоящие тритерпены могут взаимодействовать с боковыми функциями белковых молекул, нуклеиновыми основаниями ДНК и РНК, многими коферментами. Поэтому не является случайностью обнаружение среди них биологически активных субстанций самого различного типа (антифедантная,

противовоспалительная, противовирусная, иммунно-регулирующая, цитотоксическая и т.д.) и интенсификация исследований в этой области по пути химической модификации перспективных соединений с использованием подхода структура-активность.

Гопаноиды — пентациклические тритерпены, привлечение к себе внимание совсем недавно. Соединения гопана, происходящие также из сквалена, как и стераны, впервые были выделены из смолы “даммара” (группа природных смол, продуцируемых деревьями семейства *Dipterocarpaceae*, произрастающих в Малайзии и Индонезии), в виде гидроксикарбонильных производных (1955 год).

Вскоре различные производные гопана были найдены в растениях (в том

Схема 7.4.4

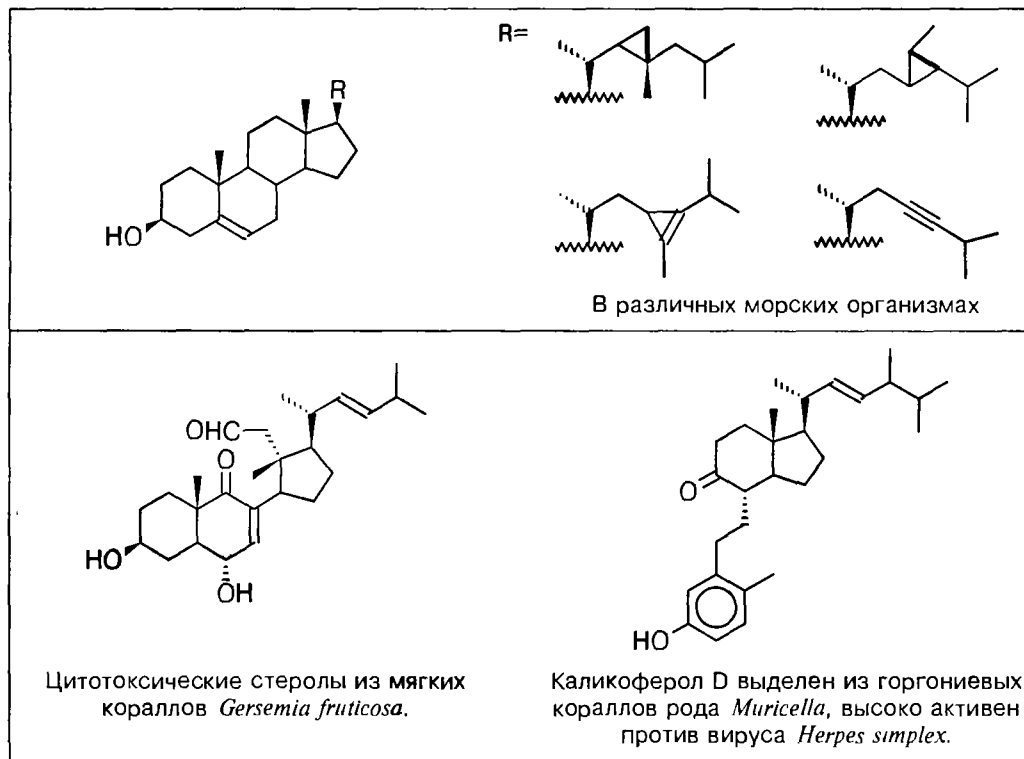


числе, в высших растениях), в лишайниках и папоротниках. Эти "фитогопаноиды" были редкими и немногочисленными.

Большое удивление вызвали результаты, полученные при исследовании осадочных органических веществ: в сырой нефти и в некоторых осадочных породах были идентифицированы производные гопана в большом разнообразии (более 200 структурных типов) и в большом количестве — последнее

было оценено величиной порядка 10^{12} тонн, учитывая огромное количество осадочных органических пород в земной коре, с содержанием в них гопаноидов около 0,1%. При этом было установлено, что гопаноиды содержатся во всех видах органических осадков: будь то подземные или морские отложения. Последующие исследования в этой области природных соединений показали, что "биогопаноиды" также многочисленны и разнообразны и играют

Схема 7.4.5



существенную роль в жизнедеятельности некоторых бактерий, являясь составной частью липидов их мембран, выполняя ту же функцию, что и холестерол в мембранах высших организмов.

Спектр "биоопаноидов" и "геоопаноидов" по количеству атомов углерода в молекуле обычно находится в области C_{30} - C_{35} , но имеются представители с содержанием углерода C_{27} и C_{29} .

Следующий интересный факт из "истории гопаиноидов" — это структурное родство "биоопаноидов" и "геоопаноидов" (схема 7.4.4), которое позволило предположить, и достаточно обоснованно, органическую (бактериальную) природу происхождения нефти и другой осадочной органики.

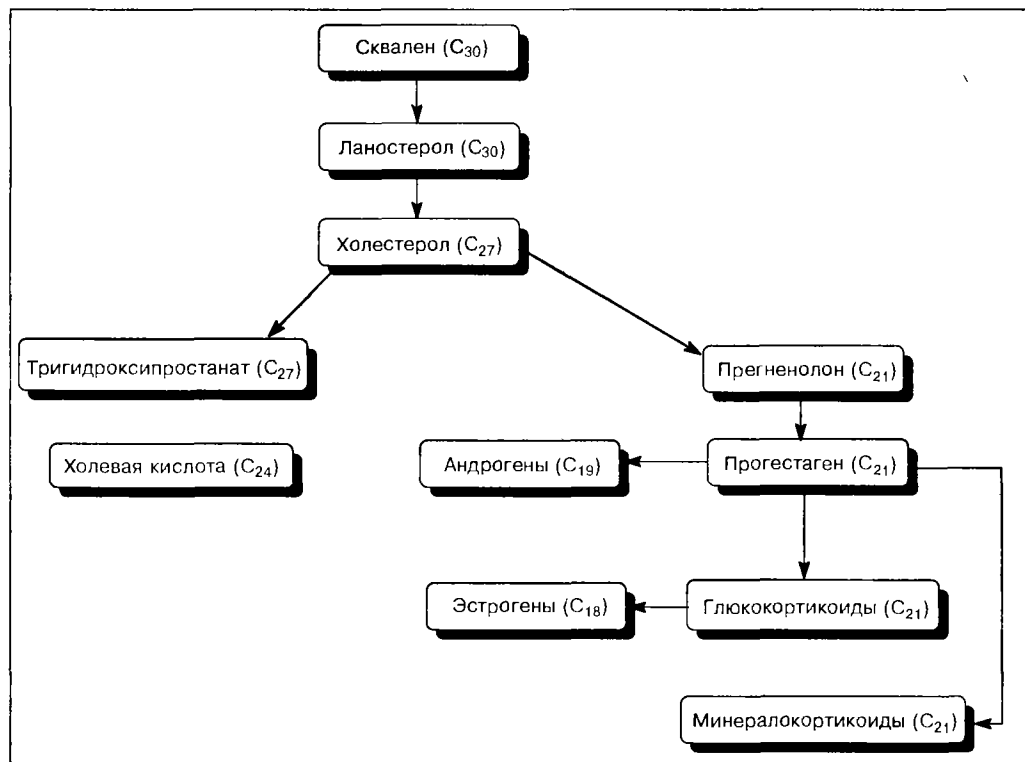
Тритерпеноиды морских организмов имеют структуру углеродного скелета, мало отличающуюся от вышеописанных групп тритерпеноидов и типов структур: существенные различия наблюдаются лишь в функционализации как циклов, так и боковых радикалов (схема 7.4.5).

Стероиды. Трудно переоценить значение стероидных соединений для человеческого организма. Они составляют три очень важные группы низкомолекулярных биорегуляторов: желчные кислоты, кортикостероиды, половые гормоны и серию отдельных соединений с разными физиологическими функциями.

Предшественником всего этого класса тритерпеноидов-стероидов является холестерол, который образуется из сквалена через ланостерол. Если сквален и ланостерол представляют собой тритерпены (т.е. имеют содержание углерода C_{30}), то холестерол потерял уже три атома углерода (C_{27}), а биосинтез всех остальных соединений стероидного ряда в человеческом организме связан с дальнейшей потерей атомов углерода. Биосинтетическая взаимосвязь тетрациклических тритерпеноидов стероидного типа представлена на схеме 7.4.6.

Выделяют стероиды из спинного мозга животных и желчи рогатого скота,

Схема 7.4.6



из щелочного гидролизата дрожжей, из растительных масел и животных жиров, т.е. они входят в состав липидных систем любых организмов, но не являются липидами по своей химической природе — их отношение к липидам можно определить как липофильность.

Все стероидные гормоны подразделяются на кортикостероиды (их выделено 46 из экстракта надпочечников), которые регулируют водный, солевой и углеводный обмен;

андрогены — мужские гормоны, которые стимулируют развитие и функционирование мужской гениальной системы; эстрогены — регулируют формирование и функционирование женских половых органов и молочных желез, развитие вторичных половых признаков, а в комплексе с гестагенами (гормоны желтого тела, прогестерон) — беременность и лактацию; желчные кислоты, играющие решающую роль в обмене жиров.

Таблица 7.4.2.
Основные стероидные гормоны.

Название	Структура	Источник и свойства
Прегненолон	<chem>CC(=O)C1CCC2=C(C)CC3=C(C)CC4=C3CC(O)CC421</chem>	Предшественник биосинтеза стероидов в половых железах, надпочечниках и плаценте.

Таблица 7.4.2 (продолжение).

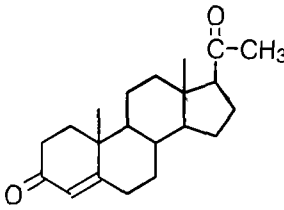
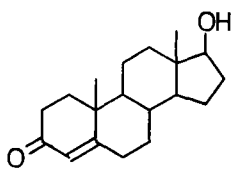
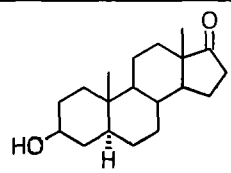
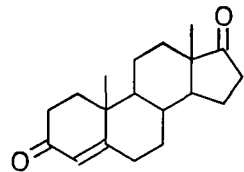
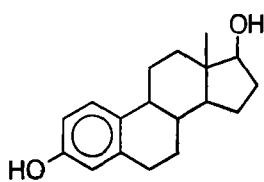
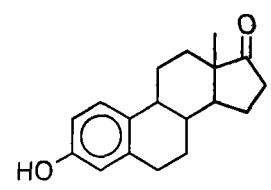
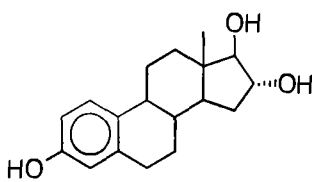
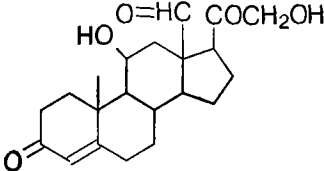
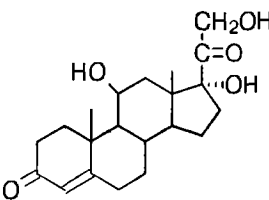
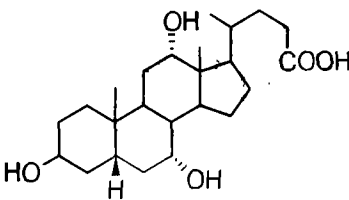
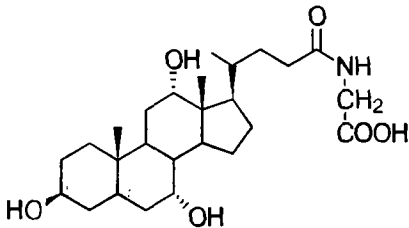
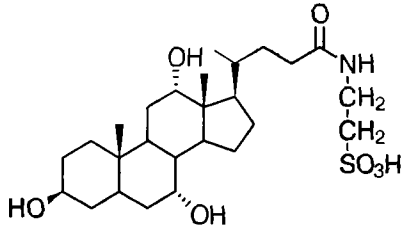
Название	Структура	Источник и свойства
Прогестерон		Главный гормон беременности, вырабатывается желтым телом.
Андрогены Тестостерон		Главный мужской половой стероидный гормон.
Андростерон		Метаболит тестостерона.
Андростендион		Выделяется половыми железами и надпочечниками.
Эстрогены Эстрадиол		Главный женский гормон, найден также у мужских особей.
Эстрон		Продуцируется в яичниках, а также в периферийных тканях (печень, жир).
Эстриол		Важный метаболит эстрогена, влияет на развитие эмбриона.

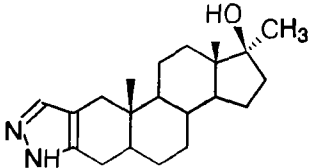
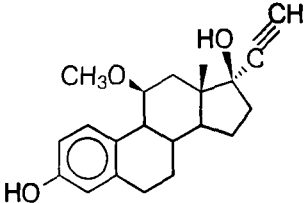
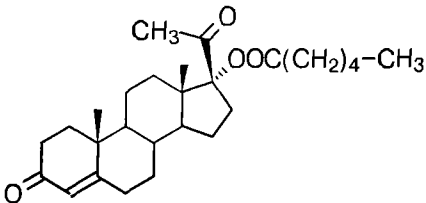
Таблица 7.4.2 (продолжение).

Название	Структура	Источник и свойства
Кортикостероиды		
Альдостерон (минералокортикостероид)		Главный минералокортикоид. Стимулирует транспорт натрия через почечные каналцы.
Кортизол (глюкокортикоид)		Мощный глюкокортикоид; стимулирует глюконеогенез и образование гликогена, способствует расщеплению жиров и белков.
Желчные кислоты		
Холевая кислота		Содержится в желчи многих животных, стимулирует расщепление и усвоение жиров.
Холилглицин		Находятся в желчи в виде Na-солей, участвуют в обмене жиров.
Холил-таурин		

Важное (если не ключевое) положение стероидных гормонов в жизнедеятельности человеческого организма приводит к тому, что результатом нарушения их биосинтеза является ряд серьезных заболеваний и физиологических нарушений, и это, в свою очередь, стимулировало исследования по синтезу

производных и аналогов стероидных гормонов с активностью, восполняющей соответствующую недостаточность или даже несколько видоизмененной по спектру медицинского действия. Некоторые такие полусинтетические стероидные субстанции, нашедшие применение в лечебной практике, приведены в **табл. 7.4.3.**

Таблица 7.4.3.
Полусинтетические стероидные гормоны.

Название	Структура	Источник и свойства
Станозолол (андроген)		Стимулирует рост белка и кальцификацию костей.
Мокэстрол (эстроген)		Самый активный из всех эстрогенов.
Делалутин (гестаген)		Более активен, чем прогестерон, активен при оральном введении.

Структурные и химические особенности стероидов. Структуры стероидов представляют собой уникальные конденсированные циклогексановые системы, анализ которых в плоском приближении, конечно же, невозможен. Циклогексановые циклы в своей кресловидной конформации при сочленении могут образовывать пару конфигурационных изомеров — *cis-trans*- по типу декалинов (*схема 7.4.7*). Такой тип изомерии может иметь место для каждой пары циклов, т.е. *cis-trans* изомерия

может наблюдаться между циклами А и В, В и С, С и D; и следует заметить, что только в тех случаях, когда мостиковые связи образованы только тетрагональными углеродными атомами, наличие в этом месте молекул двойных связей и ароматических циклов снимает эту проблему.

Для полностью насыщенной молекулы стероидной структуры, в принципе, возможно восемь пространственных изомеров (три пары конфигурационных центров — следовательно, общее

Схема 7.4.7

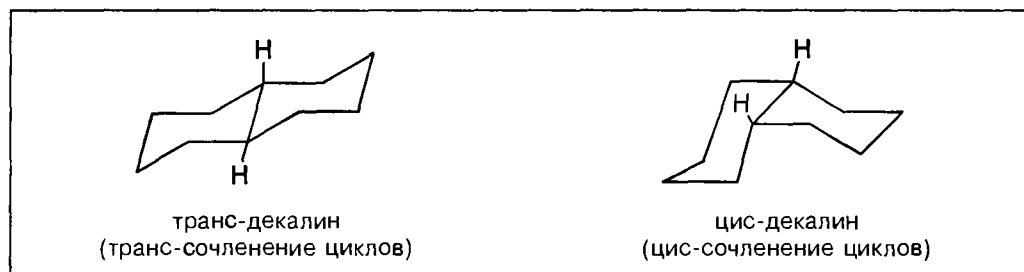
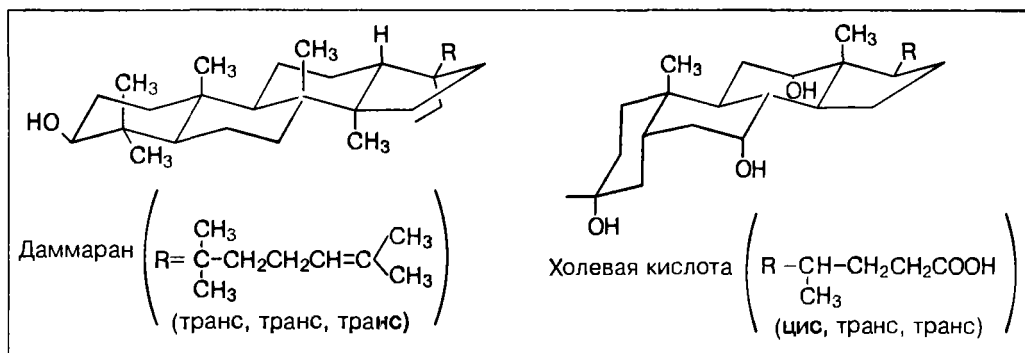


Схема 7.4.8

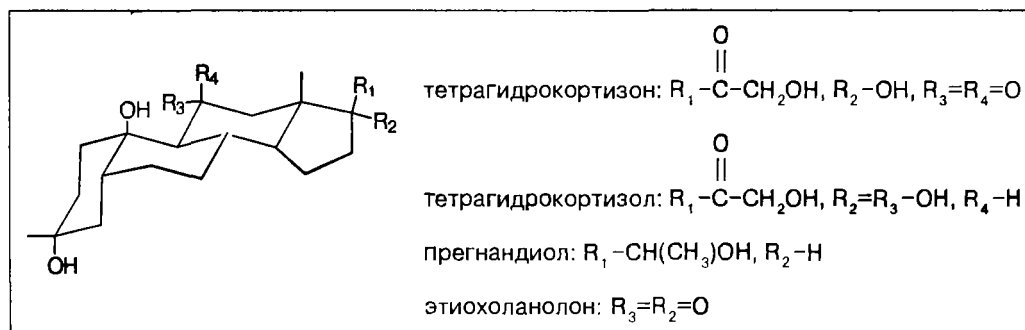


их количество равно 2^3), но практически в природе реализуются они далеко не все — очевидно, в этом нет необходимости. Чаще всего реализуется транс-конфигурация, цис-конфигурация обычно наблюдается при сочленении циклов А и В, а в желчных кислотах

оно доминирует. На *схеме 7.4.8* приведены примеры стероидов с типичными пространственными структурами.

Цис-сочленение А и В циклов имеет место также в тетрагидрокортизоне и тетрагидрокортизоле, в прегнандиоле и этиохоланолоне (*схема 7.4.9*).

Схема 7.4.9



Появление в молекулах стероидов таких фрагментов, как двойные связи (В), ароматическая система (А) и циклопропановые циклы (С) приводит к

уплощению соответствующих частей молекулы: те шестичленные циклы, которые несут эти фрагменты, приобретают полукресловидную форму (*схема 7.4.10*).

Схема 7.4.10

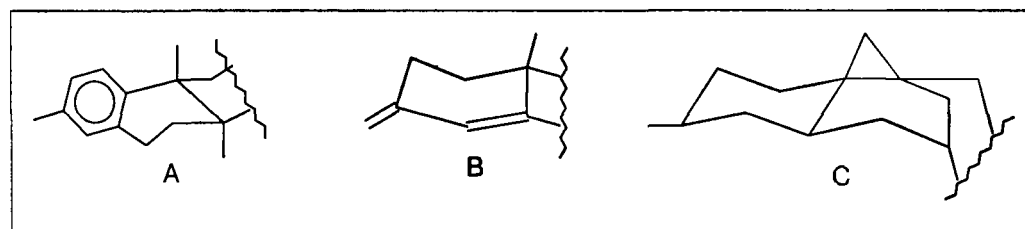
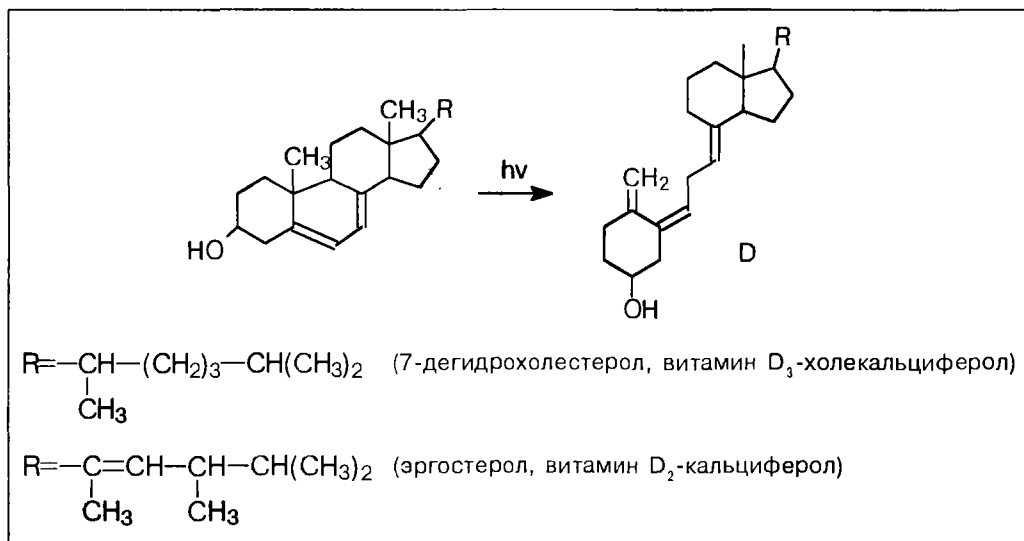


Схема 7.4.11



Из химических особенностей соединений стероидного ряда хотелось бы отметить превращения, которые претерпевают некоторые из них при взаимодействии со светом. Эргостерол и 7-дегидрохолестерол — стеро-

идные соединения с диеновой системой в кольце В при поглощении фотонов ультрафиолетовой части спектра разрывом цикла В переходят в витамины D₂ и D₃ соответственно (схема 7.4.11).

7.5. Тетратерпеноиды — каротиноиды

Тетратерпены включают одну единственную структурную группу — каротиноиды (их еще называют каротиноидные пигменты). Всего известно около 500 соединений этой группы, распространены они, в большей степени, в растительных организмах (там они и синтезируются), а в животные организмы они попадают из растений с питанием, и здесь они уже модифицируются.

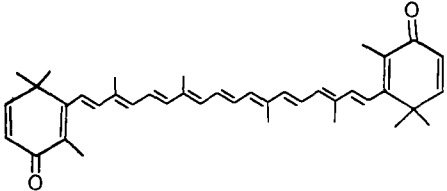
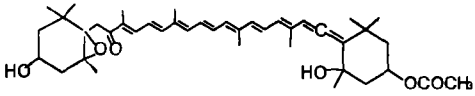
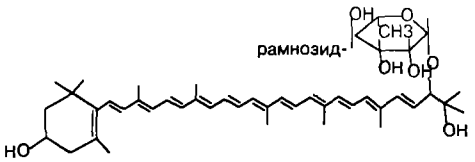
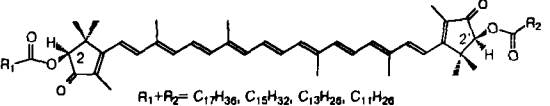
В структурном плане молекулы всех каротиноидов представляют собой полиеновые *сопряженные* системы, система сопряжения которых, как минимум, составляет девять олефиновых фрагментов, а часто имеет десять или одиннадцать таких фрагментов, т.е. это мощная делокализованная π-система

(исключение составляют фитоин и фитофлуин, имеющие три и пять сопряженных двойных связей соответственно). Все каротиноиды можно подразделить на три подгруппы: каротиноиды ациклической структуры; дициклогексановые каротиноиды, молекулы которых на концах углеводородной цепочки имеют два циклогексановых фрагмента; моноциклогексановые каротиноиды, имеющие только на одном конце цепи циклогексановый фрагмент. Циклогексановый цикл молекул каротиноидов имеет всегда три метильных группы, очень часто — двойные связи, спиртовые и карбонильные функции, иногда — метокси-, эпокси-, алленовые и ацетиленовые фрагменты (табл. 7.5.1).

Таблица 7.5.1.

Название	Структура	Источник и свойства
Фитоин		Небольшие количества содержатся в листьях и плодах многих растений. Бесцветный.
Фитофлуин		
Ликопин		Окраска — красная ($\lambda_{\max}$ = 547-446 нм). Главный пигмент в плодах <i>Lycopersicum esculentum</i> , <i>Rosa canina</i> и др.
Спириллоксантин (родовиоласцин)		Глубокий красный цвет ($\lambda_{\max}$ = 573-482 нм). Главный каротиноид пурпурных и красных фотосинтезирующих бактерий.
α -Каротин		($\lambda_{\max}$ = 509-445 нм). Содержится в листьях и корнях <i>Daucus carota</i> , плодах красной пальмы.
β -Каротин		($\lambda_{\max}$ = 520-450 нм). Главный каротиноид тканей зеленых растений и коричневых морских водорослей. Исключительно высокая концентрация в цветах <i>Narcissus</i> .
Лютеин		($\lambda_{\max}$ = 508-445 нм). Главный каротиноид тканей зеленых растений. Широко распространен в плодах, семенах, цветках. Содержится также в яйцах и животных жирах.
β -Криптоксантин (криптоксантол)		($\lambda_{\max}$ = 518-453 нм). Небольшое содержание в некоторых семенах и плодах; также в яйцах, сливочном масле, крови.
Виолаксантин		Содержится в цветках <i>Viola tricolor</i> и др. Важный каротиноид зеленых листьев.

Таблица 7.5.1 (продолжение).

Название	Структура	Источник и свойства
Астацин		($\lambda_{\max}$ = 500 нм). Содержится во многих тканях животных, панцирях ракообразных.
Фукоксантин		($\lambda_{\max}$ = 510-445 нм). Типичный каротиноид бурых водорослей <i>Phaeophyceae</i> , <i>Chrysophyceae</i> и диатомных водорослей.
Миксоксантофил		Главный компонент синезеленых водорослей.
Hurghadin	 $R_1 + R_2 = C_{17}H_{35}, C_{15}H_{32}, C_{13}H_{28}, C_{11}H_{25}$	Пигмент моллюска <i>Hexabanchus sanguineus</i> .

Как уже говорилось выше, основной структурной особенностью каротиноидов является наличие длинной сопряженной системы π -связей. Так как для эффекта сопряжения характерно выполнение теоремы парности ($I+A=\text{const}$), т.е. увеличение числа p -компонент в сопряженной системе сопровождается синхронным повышением верхней занятой МО и понижением нижней свободной МО, что графически отображено на *схеме 7.5.1*, то можно сказать, что в плане электронного строения каротиноиды характеризуются высокой степенью электродонорности (легко отдают электроны) и высокой степенью электроакцепторности (легко принимают электроны).

Отсюда и вытекают такие свойства каротиноидов как легкость окисления и восстановления, их способность поглощать фотоны малой и средней энергии (т.е. видимый и ультрафиолетовый свет) и, соответственно, быть окрашенными

соединениями. А из этих свойств уже вытекают и биологические функции каротиноидов: во-первых — это участие в процессах фотосинтеза, так как этот процесс включает стадии поглощения света и переноса электрона; во-вторых — это светозащитные свойства, связанные со способностью поглощать световую энергию (очевидно, излишнюю для растения) без существенных изменений структуры молекулы каротиноида. Также очень важна реакция окисления каротиноидов той структуры, которые содержат циклогексановый фрагмент с сопряженной двойной связью (например, β -каротин), ведущая к образованию ретиналя (витамина А). Реакция проходит по центральной связи $C=C$ с образованием циклического пероксида в качестве промежуточного соединения (*схема 7.5.2*).

Проанализировав структуру молекулы витамина А и структуры всех каротиноидов, мы увидим, что если

Схема 7.5.1

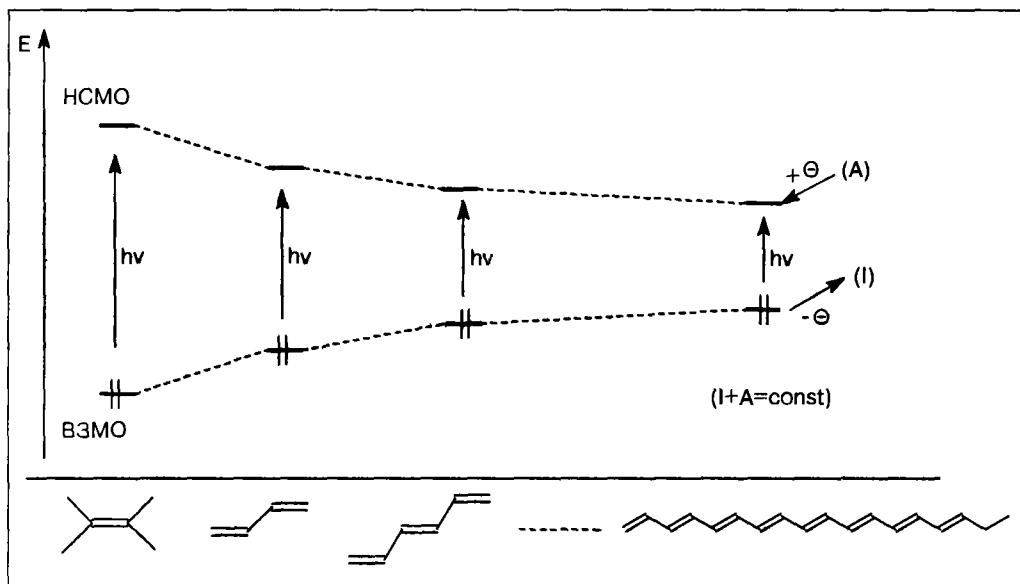
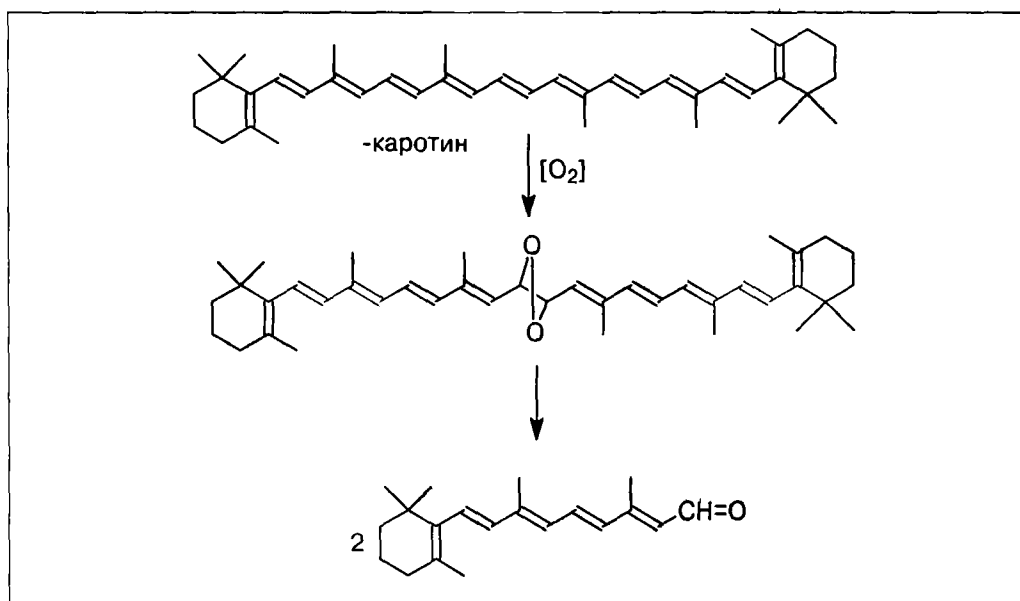


Схема 7.5.2



β -каротин является провитамином А и, можно сказать, эталонным провитамином А, то α -каротин такую функцию выполняет только наполовину,

не говоря уже о ликопине, которого так много в томатах, а провитаминовой активностью А он вообще не обладает, как и многие другие каротиноиды.

Глава 8.

ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Часто эту группу соединений называют растительными фенолами, поскольку большая часть ароматических природных производных содержит фенольную функцию или образуется из фенольных соединений, и продуцируются эти соединения, как правило, растениями. Действительно, фенольная функция наиболее распространена среди ароматических производных бензольного ряда (нафталиновые и антраценовые соединения с фенольными функциями распространены в несколько меньшей степени), но чаще всего фенольная группа сопутствует другим кислородным функциям.

И в связи с этим, основные группы этого класса природных соединений могут быть представлены следующим рядом: фенолы — содержат только гидроксифункции; фенолокислоты — содержат гидрокси- и карбоксифункции; ароматические соединения пиранового ряда — α -пироны, γ -пироны, соли пирилия; хиноны бензольного, нафталинового и антраценового рядов, также содержащие фенольные группы. Определение “растительные” тоже можно опустить в настоящее время, поскольку различные представители вышеперечисленных групп найдены и в микроорганизмах, в грибах, в морских организмах.

8.1. Фенолы и фенолокислоты

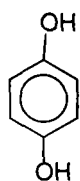
Простые фенолы (*схема 8.1.1*) не столь широко распространены в природе: чаще всего встречается гидрохинон, иногда катехол, а также их производные. Так как фенольные соединения (особенно дигидроксипроизводные) легко окисляются, то в растениях они обычно представлены агликоновой компонентой гликозидов или этерифицированы другим способом: алкильными и циклоалкильными радикалами, например. Интересным и важным представителем последних является группа токоферолов (α -, β -, γ -, δ -) — витамины Е, выполняющих антиоксидантную функцию в мембранах клеток животных организмов, человека в том числе.

Ароматические карбоновые кислоты в чистом структурном виде в природе встречаются весьма редко. Бензойная кислота находится в достаточных количествах в ягодах клюквы и брусники, обуславливая их устойчивость к действию микроорганизмов (ягоды хорошо хранятся без каких-либо

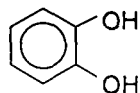
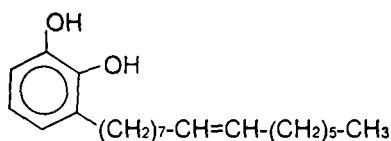
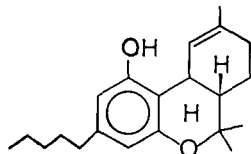
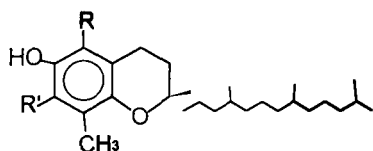
добавок и с древних времен используются в качестве консервантов других продуктов).

Фенолокислоты в растениях встречаются повсеместно и в достаточно широком структурном диапазоне. Во-первых, это моно-, ди- и тригидроксibenзойные кислоты, широко распространенные в растениях, как накапливающиеся, так и в качестве промежуточных на биосинтетических путях. Другая группа — это гидроксифенилуксусные кислоты, распространенные в значительно меньшей степени. Третья группа — это коричные кислоты, широко распространенные, но как правило, присутствующие в небольших концентрациях и лежащие на биосинтетических путях к ароматическим кислородсодержащим гетероциклам. Весьма часто оксикислоты входят в состав эфирных масел многих растений в виде метиловых (простых) эфиров, а также встречаются производные с карбоксильной группой, восстановленной до альдегидной и спиртовой (*схема 8.1.2*).

Схема 8.1.1



гидрохинон

катехол
(листья *Gaultheria*)урушнол - токсическое нача.
яда сумаха (*Toxicodendron radicans*)тетрагидроканнабинол (галлюциногенное начало
конопли *Cannabis sativa*)

Токоферолы

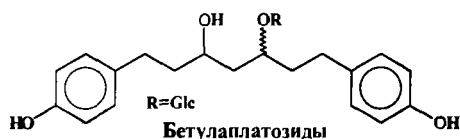
: R=R'=CH₃: R=CH₃, R'=H: R=H, R'=CH₃

: R=R'=H

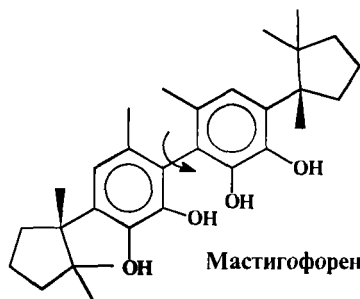


Ардизинол II

Из лекарственного растения *Ardisia japonica* (*Myrsinaceae*), используемого в Китайской медицине для лечения туберкулеза и астмы. Испытания этого соединения на 201 пациенте показали 81,5% эффективность. Ингибирует рост *Mycobacterium tuberculosis*.

R=Glc
Бетулаплатозиды

Из коры *Betula platyphylla* Sukatchev var. *japonica*. Эффективные анти-оксиданты, проявляющие, кроме того, мощную протекторную активность при поражении печени канцерогенами.



Мастигофорены (А и В)

Из печеночника *Mastigophora dictados*. Активируют рост нервной ткани. А и В — два жестких конформационных ротамера — оптические изомеры.

Схема 8.1.2.

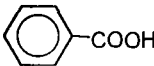
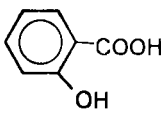
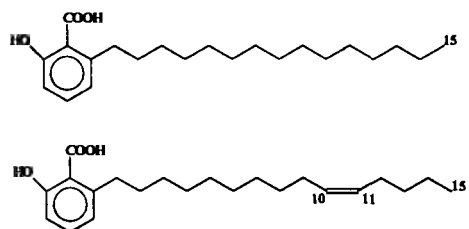
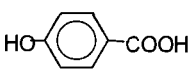
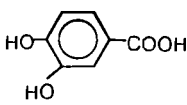
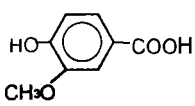
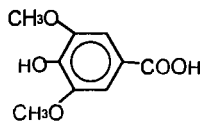
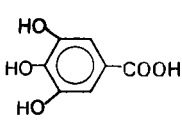
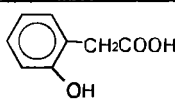
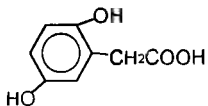
Название	Структура	Типичный источник
Бензойная кислота		В ягодах клюквы, брусники и др.
Салициловая кислота		Присутствует в виде метилового эфира во многих эфирных маслах, основной компонент масла гаулерии.
Анакардовые кислоты		Из <i>Ozaroa Mucronata</i> (Anacardiaceae). Водный экстракт из корней, содержащих анакардовые кислоты, вызывает спонтанный аборт.
п-гидроксibenзойная кислота		
Протокатеховая кислота		
Ванилиновая кислота		Обнаружены у всех покрытосеменных растений
Сиринговая кислота		
Галловая кислота		Обычно в связанной форме (эфиры, полимеры) входит в состав растений, используемых для дубления кож (<i>Caesalpinia brevifolia</i> , <i>Rhizophora</i> sp., <i>Rhus semialata</i> , <i>Quercus</i> sp.)
2-гидроксибензилуксусная кислота		Листья <i>Astible</i>
Гомогентизиновая кислота		

Схема 8.1.2 (продолжение).

Название	Структура	Типичный источник
п-гидроксифенилуксусная кислота		Одуванчик (<i>Taraxacum officinale</i>)
Коричная кислота		
п-кумаровая кислота		
Кофейная кислота		Повсеместно распространены у высших растений
Феруловая кислота		
Синаповая кислота		
Ванилин		В стручках <i>Vanilla</i>
Салициловый спирт		В иве
п-кумаровый спирт		Строительные блоки лигнина — часто запасаются растениями в клетках камбия в виде β-глюкозидов по фенольному гидроксилу
Кониферилловый спирт		
Синаповый спирт		

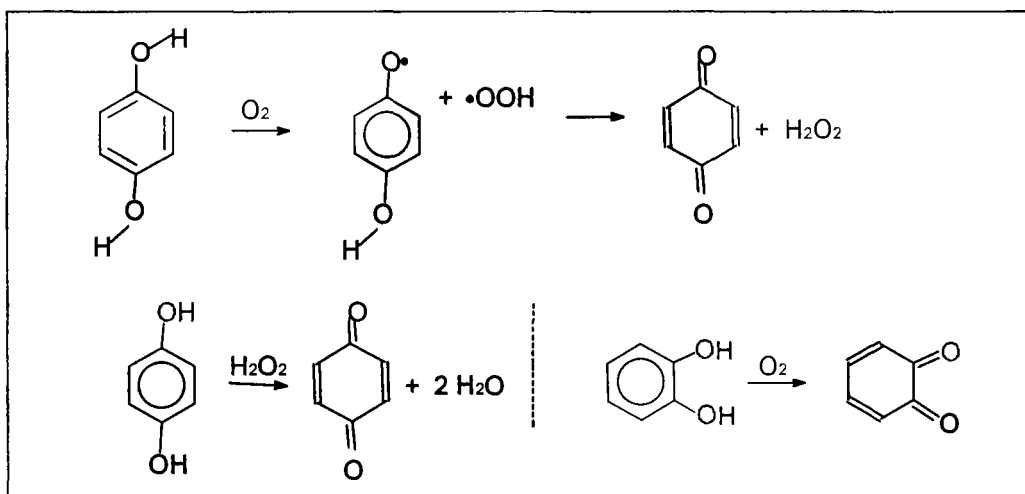
Химические свойства фенолов и фенолокислот обусловлены способностью фенольных соединений к окислению до соответствующих хинонов или подобных им соединений, образующих хиноноподобную систему. Что дает эта способность фенольных соединений растительному организму?

Во-первых, поскольку окисление фенолов протекает по радикальному механизму, т.е. они обладают определенным сродством к свободным радикалам, фенолы выполняют роль ловушек свободно-радикальных частиц (и в том числе, кислорода). Отдавая свой атом водорода от гидроксильной функции ароматического ядра, они образуют

довольно устойчивый фенольный радикал, который в силу своей устойчивости и делокализованного характера не участвует в цепном радикальном процессе, т.е. он обрывает цепную радикальную реакцию, выполняя таким образом роль антиоксиданта и гасителя других радикальных процессов, которые обычно приводят к явлениям, ускоряющим гибель клеток (старение) и мутагенным эффектам.

Что является непосредственными продуктами окисления фенольных природных соединений? Во-первых, это орто- и пара-хиноны, их образование особенно характерно для простых фенолов и малозамещенных фенолокислот (схема 8.1.3).

Схема 8.1.3



Вторая группа реакций связана со способностью неспаренного электрона фенольного радикала делокализоваться по бензольному кольцу, образуя существенную спиновую плотность на углеродных атомах в орто- и пара-положениях к окисленному гидроксилу. Поскольку углеродные радикалы более активны, чем кислородные, они могут вступать в различные реакции, связанные с радикальной атакой другой молекулы или такого же фенокисильного радикала. Продуктами таких реакций окислительного сочетания или окислительной конденсации

являются **меланины**, структура которых составлена из фрагментов конденсированных хинонов типа А, В и С (схема 8.1.4).

Обычно меланины имеют глубокую окраску — от темно-коричневых до черных тонов, они обнаружены в семенах *Helianthus annuus* и *Citrullus vulgaris*, в спорах *Ustilago maydis*, в аскомиците *Daldinia concentrica*. Меланин последнего образуется окислительной конденсацией 1,8-дигидрокси-нафталина и предположительно имеет структуру D, ему сопутствует конденсированный черный хинон E (схема 8.1.5).

Схема 8.1.4

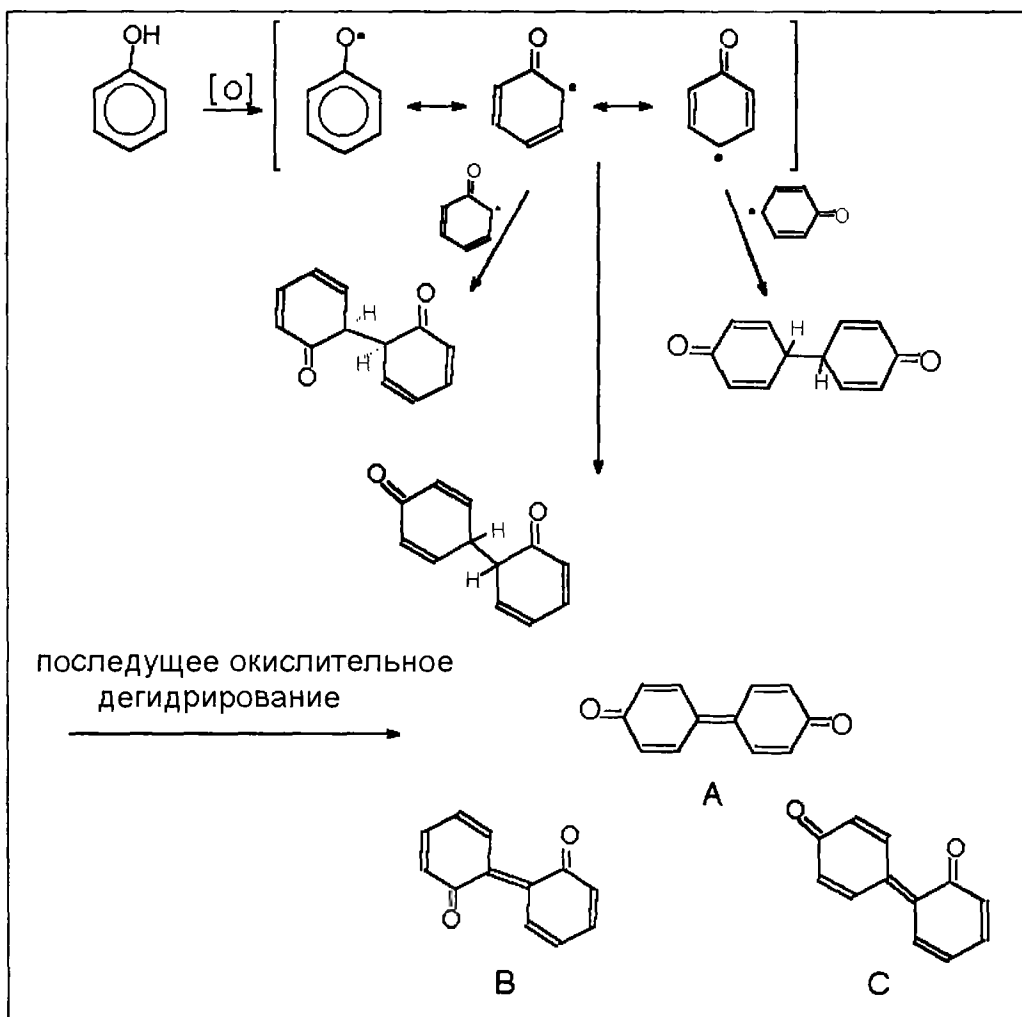
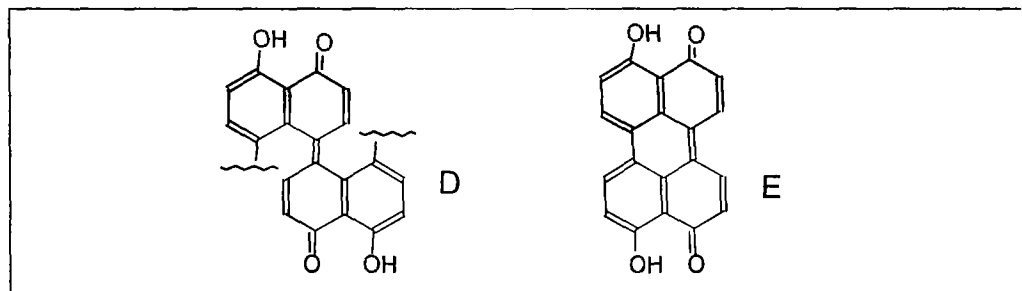


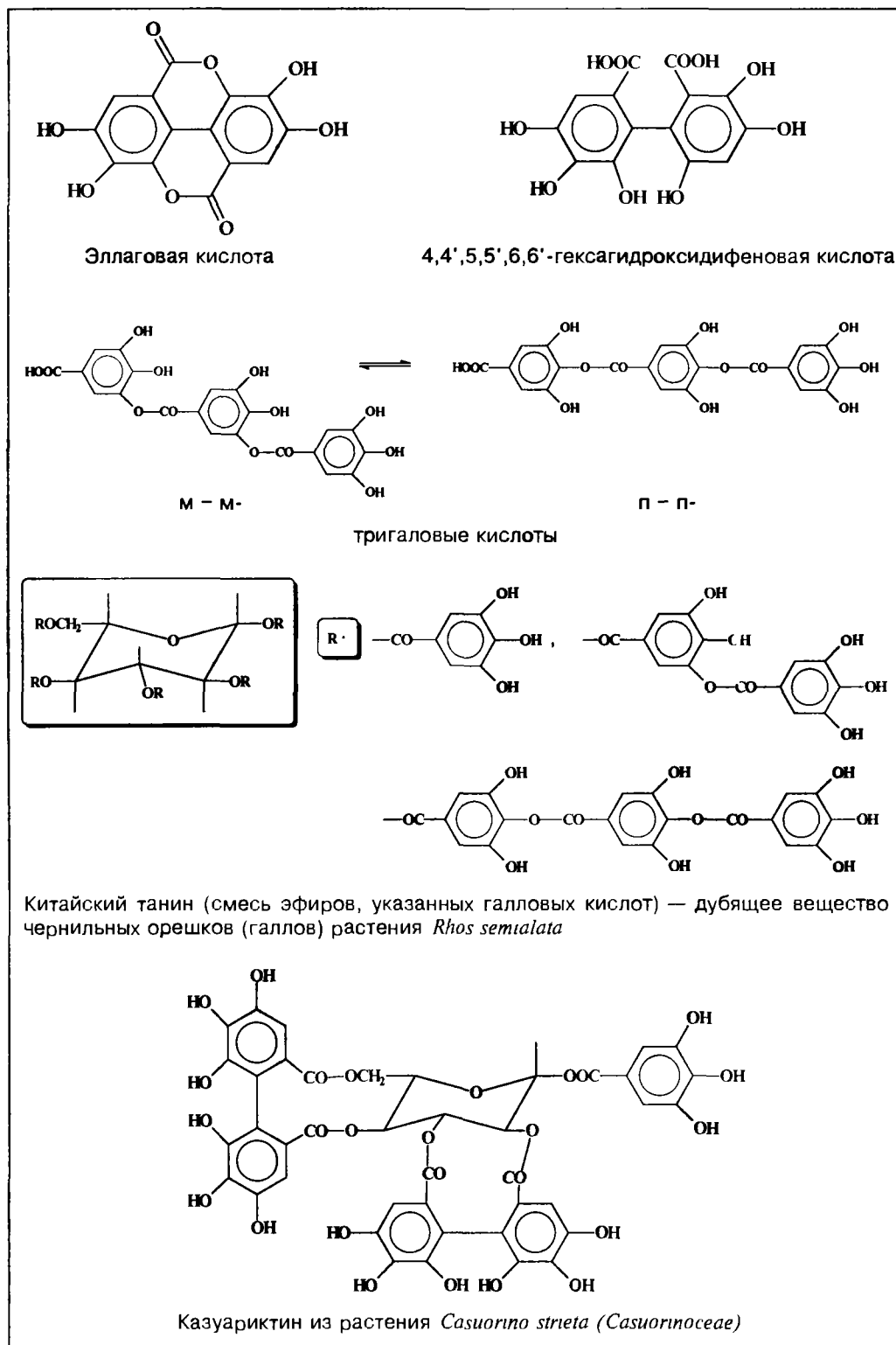
Схема 8.1.5



Танины — другая группа ароматических производных, которые образуются в растениях, содержащих фенол-кислоты. Танины возникают из галловой

кислоты различными реакциями: окислительной димеризации и этерификации, как между функциями собственно галловой кислоты, так и с другими

Схема 8.1.6



гидроксисоединениями — в основном, с глюкозой. В соответствии с этим их подразделяют на гидролизуемые танины — сложные эфиры галловой кислоты (или ее олигомеров) и углеводов и конденсированные танины, т.е. негидролизуемые (*схема 8.1.6*).

Галловая кислота образует олигомеры *in vivo* двух типов: димеры (или тетрамеры) с углерод-углеродной связью между фенильными кольцами (эллаговая, гексагидроксидифеновая кислота и др.), димеры и тримеры со сложной эфирной связью между фрагментами (тригалловые кислоты). В этом плане сами галловые кислоты подразделяются на гидролизуемые (сложные эфиры) и негидролизуемые (дифенильные производные). И те, и другие с углеводами образуют гидролизуемые танины, поскольку в водной среде в условиях кислотного, щелочного или ферментативного катализа образуют углеводы и фенолокислоты.

К таким танинам, в первую очередь, должны быть отнесены эфиры моносахаридов (обычно глюкоза) с галловой или тригалловой кислотами. Тогда как эфиры глюкозы с конденсированными галловыми кислотами (эллаговый и др.) можно считать танинами двойкой природы, так как они содержат гидролизуемые и негидролизуемые фрагменты. Полностью негидролизованые танины ничего общего с галловой кислотой не имеют (кроме того, что они тоже полифенольные вещества), а являются производными флаванолов — соединений пирановой структуры, о которых будет сказано в следующем разделе.

Добывают танины из коры акации, ели, дуба, каштана и др. растений. Также они содержатся в чае. Это достаточно активная группа веществ по отношению к многим патогенным микробам, их дубящий эффект обязан легкости взаимодействия с белками, а фенольные группы обеспечивают существенный антиоксидантный эффект. Танины инактивируют многие ферменты.

Танины обладают свойством дубления кож, а также являются про-пигментами, так как при действии окислителей (даже кислорода воздуха) образуют красители устойчивого черного цвета.

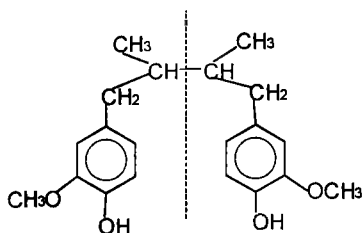
Третья группа производных фенолокислот, а точнее фенолоспиртов, образуется димеризацией и полимеризацией соединений типа кониферилового спирта. Это *лигнаны* и *лигнины*. Лигнаны представляют собой димеры кониферилового спирта, димеризация которого, очевидно, может протекать (судя по структуре продуктов) разными способами и с различным количеством последующих модифицирующих стадий. Но в общем плане это фенилпропановые димеры, C_6-C_3 единицы которых связаны между собой связями $C-C$ между средними углеродами боковых C_3 -звеньев. Структурное разнообразие лигнанов обусловлено характером связи между мономерными молекулами ("голова к хвосту" или "хвост к хвосту"), степенью окисленности γ -углеродных атомов и т.д. В растениях они накапливаются во всех органах, находятся в растворенном виде в эфирных маслах, смолах, особенно часто встречаются в семенах сосновых, барбарисовых, сложноцветных, аралиевых.

Лигнины представляют собой полимеры на основе тех же фенилпропановых (C_6-C_3) блоков кониферилового спирта с тем же способом соединения этих блоков между собой, причем образование полимерной структуры характеризуется бессистемностью, т.е. присутствуют разные способы соединения фрагментов и сами фрагменты, как правило, неидентичны. Поэтому структуру лигнинов изучить трудно, а изобразить — тем более. Обычно это гипотетические структуры (*схема 8.1.7*). В растениях лигнины — это важные компоненты клеточной стенки опорных и проводящих тканей, выполняющие при этом двойную роль: механическое укрепление ткани и защиту клетки от химических, физических и биологических воздействий.

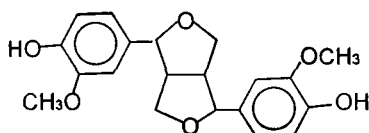
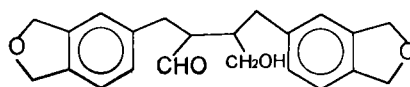
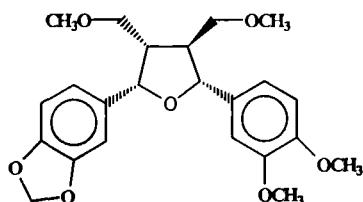
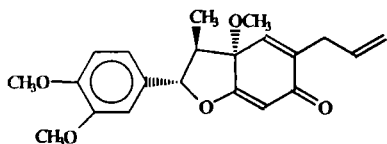
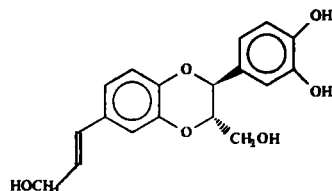
Схема 8.1.7

Лигнаны

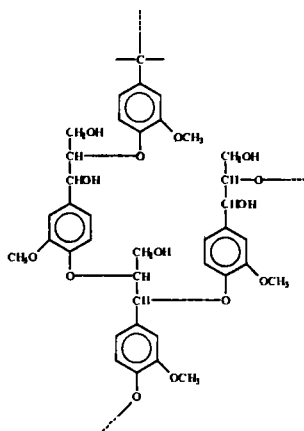
Дигидрогваярстовая кислота



Пинорезинол

Кубебин — в эфирном масле лекарственного растения *Piper cubeba* (Кубеба)(-)-Virgatusin из *Phyllanthus virgatus*Ингибирует полимеразу
эндогенной ДНК вируса
гепатита В.Кадсуренон из *Piper futo-
kadsuro*Антагонист фактора акти-
вации тромбоцитов (pla-
telet-activating factor an-
tagonist)(Неолигнан) Американол
из семян *Phytolacca ameri-
cana L*Проявляет нейротропную
активность

Лигнин (фрагмент)



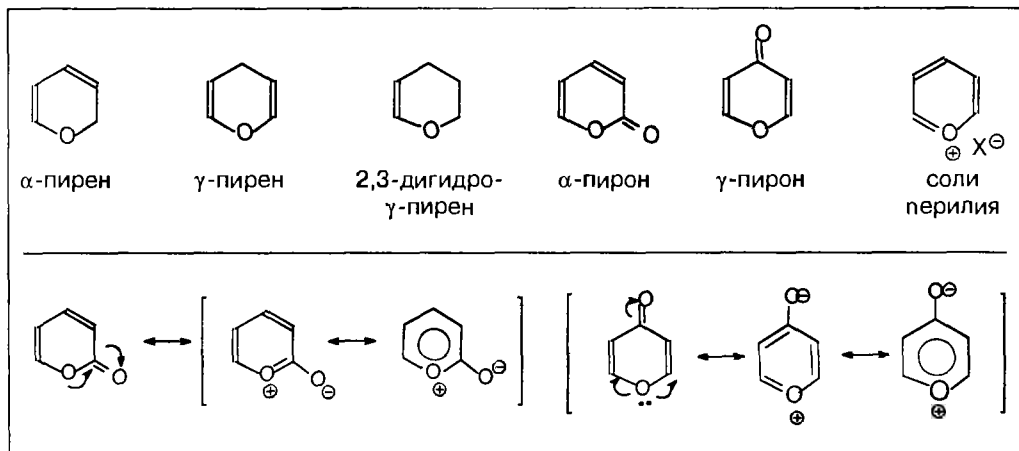
8.2. Пираны

В биохимической литературе пираны часто относят к классу растительных фенолов, основываясь на общности их биосинтеза. Но путей биосинтеза совсем немного, т.е. по одному пути образуется несколько химических классов, с другой стороны — некоторые классы природных органических соединений часто образуются разными или смешанными биосинтетическими путями. Поэтому и в этой группе природных соединений мы сделаем акцент на классификации, основанной на химической структуре вещества.

Итак, пираны — шестичленные кислородные гетероциклы с ароматической (или стремящейся в пределе к ароматической) структурой. Так как

нейтральную ароматическую структуру для шестичленного цикла с одним атомом кислорода записать невозможно (ее не существует), то пираны следует подразделить на непредельные — α - и γ -пираны или их частично гидрированные производные и на те производные пиранов, которые могут иметь определенный ароматический характер — α - и γ -пираны, а также (в силу своих структурных особенностей) соли пирилия. Напомним, что ароматический характер α - и γ -пиранов связан с частичным внутримолекулярным переносом заряда между двумя атомами кислорода, что создает хюккелевскую делокализованную систему (*схема 8.2.1*).

Схема 8.2.1



В соответствии с такими структурными вариантами пиранового цикла, соответствующие им природные соединения можно подразделить на несколько групп, сразу же отметив, что

абсолютное большинство природных соединений пиранового типа относятся к конденсированным соединениям, т.е. к бензопроизводным (*схема 8.2.2*).

Схема 8.2.2

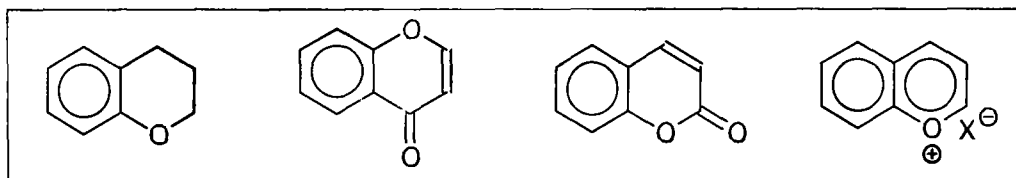


Таблица 8.2.1.

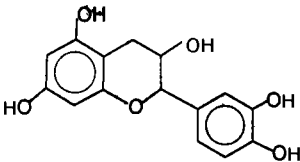
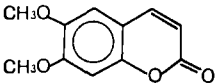
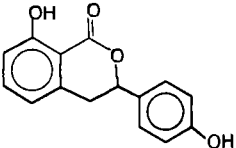
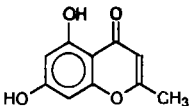
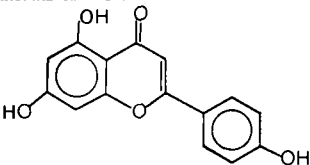
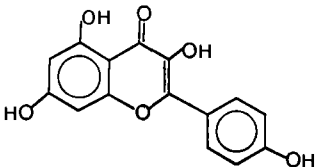
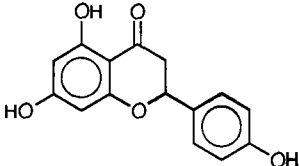
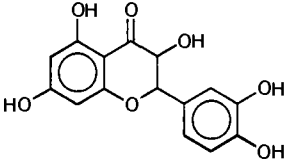
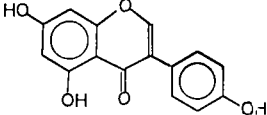
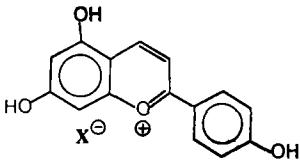
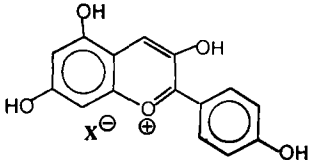
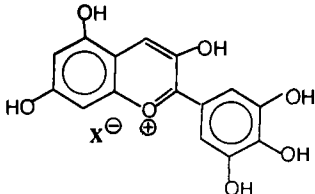
Класс соединений	Структура	Название
Пираны Катехины (флаван-3-олы)		Катехин
α-пироны Кумарины		6,7-диметокси-кумарин
Изокумарины		Гидрангенол
γ-пироны Хромоны		Эугенин
Флавоны		Апигенин
Флаванолы		Кемпферол
Флавононы		Нарингенин
Дигидрофлавонолы		Таксифолин
Изофлавоны		Генистеин

Таблица 8.2.1 (продолжение).

Класс соединений	Структура	Название
Соли пирилия		Апигенидин
Антоцианидины		Пеларгонидин
		Дельфинидин

Наверное, нет растений, которые не содержали бы в той или иной своей части какого-либо соединения со структурой пиранового цикла: это катехины, кумарины, флавоноиды, антоцианы. Особенно широко распространены два последних класса. Обычно все они в растениях находятся в виде гликозидов разной структуры, т.е. все эти соединения относятся к группе агликонов, поскольку имеют по несколько фенольных гидроксильных групп. Освобождаются все они от углеводной части достаточно легко: либо химическим (кислотным), либо ферментативным гидролизом. Например, кумарин, находящийся в растениях в виде гликозида, при сушке срезанной травы высвобождается в свободном виде и придает высушенной траве (сену) характерный приятный запах. Другое соединение этого класса — кверцетин, связанный гликозидной связью с дисахаридом (D-глюкоза, +L-рамноза) образует соединение под названием рутин (схема 8.2.3), которое относится к витаминам группы Р, регулирующим

проницаемость капилляров, свертываемость крови, выполняющих функцию синергиста витамина С (в общем, витамин Р — это группа катехинов и флавоноидов, связанных в гликозиды). Кроме того, флавоноиды, обладая желтым цветом, придают соответствующую окраску некоторым плодам (цитрусы) и цветкам (ноготки) в сочетании с другими растительными пигментами. Их окраска часто меняется в присутствии солей металлов за счет характерного комплексообразования.

Оригинальная и наиболее существенная роль в окраске цветков принадлежит антоцианам (гликозидам антоцианидинов). Ионная структура развитой ароматической π -системы делает их молекулы сильно поглощающими видимый свет в различной области спектра. Последнее свойство связано с лабильностью π -системы молекул в зависимости от pH среды. Например, цианидин образует красную окраску роз и синюю — василька (схема 8.2.4).

Следует также отметить, что наличие нескольких фенольных функций

Схема 8.2.3

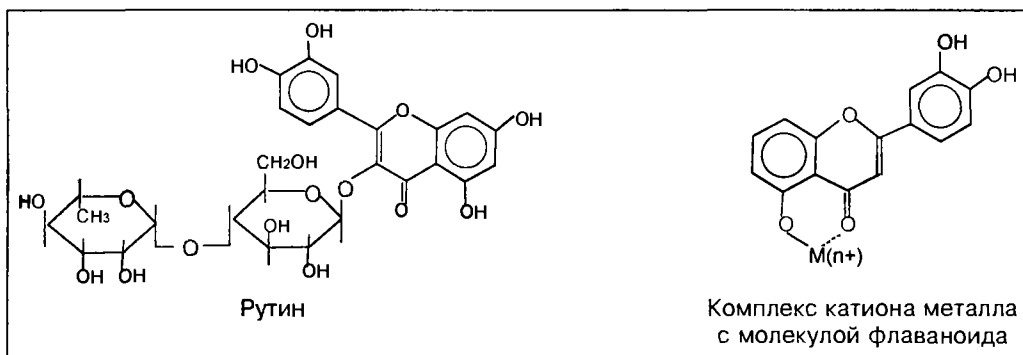
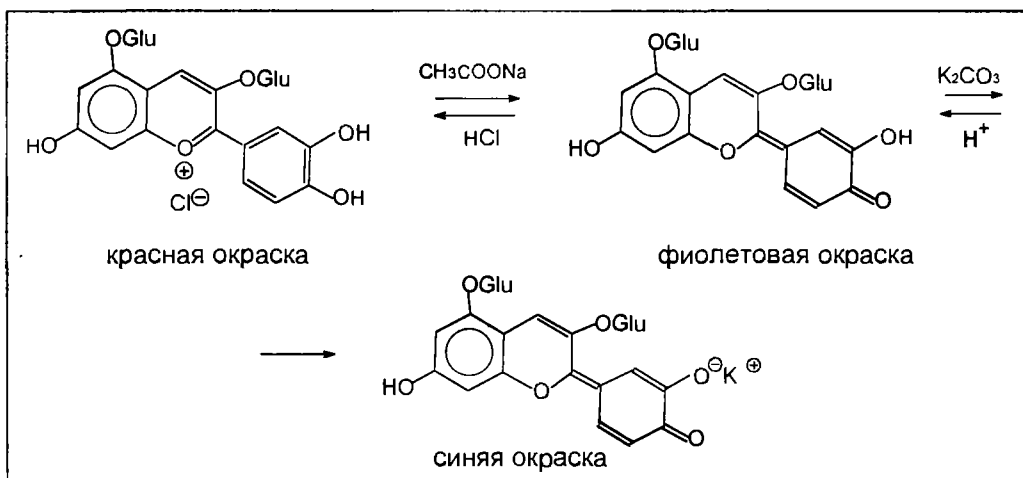


Схема 8.2.4



в молекулах всех природных пирановых соединений делает их антиоксидантами, что играет свою положительную роль для растения — носителя и для организмов, их потребляющих (животных). Для растения-носителя ароматические пираны играют еще и роль фотозащитных веществ, веществ экологического общения.

В дополнение к описанным выше классам природных соединений пиранового ряда, характеризующихся бензо-конденсированными структурами как основными, следует представить отдельные примеры и целые группы пирановых соединений, являющихся либо исключениями из представленной типичной классификации, либо структурным развитием их. Во-первых, существуют простые, т.е. неконденсированные

пирановые соединения; во-вторых, нередко случаи включения в конденсированную систему небензольных циклов, таких как фурановые и диоксановые; очень распространены пирановые соединения с изопренильными фрагментами — циклическими и ациклическими, от геми- до сесквитерпеновых (табл. 8.2.2). В эту же группу (в соответствии с биосинтезом) относят также нециклические оксифенольные соединения под названием халконы. Для соединений этой группы характерны тенденции к расширению своих биологических возможностей, что, очевидно, связано с увеличением количества и разнообразия функциональных групп, и с изменением их гидрофильно-липофильных характеристик. Последний фактор особенно существенно влияет

Таблица 8.2.2.
Некоторые представители различных структурных типов пирана

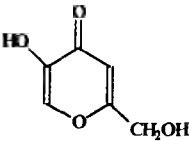
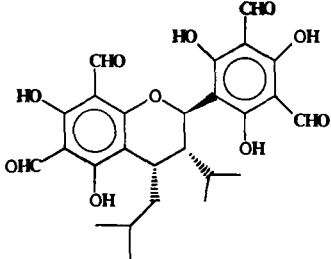
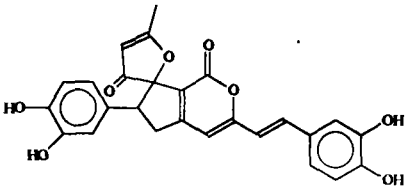
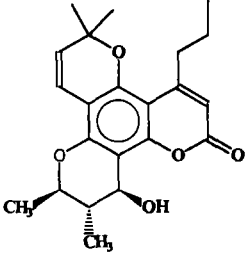
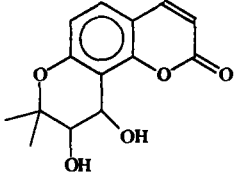
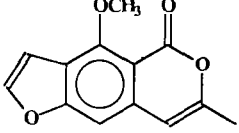
Название	Структура	Источник и свойства
Кодзаевая кислота (Kojic acid)		Из грибов вида <i>Aspergillus</i> , активна против грам-отрицательных бактерий
Сидероксилональ А		Из <i>Eucalyptus sideroxylin</i> . Активен против грам-положительных бактерий.
Иноскавин А		Из съедобных грибов <i>Inonotus xeranticus</i> . Антиоксидант в 5 раз более активный, чем витамин Е, при пероксидном окислении липидов микросом печени крыс.
(+)-Каланолид А		Из <i>Calophyllum</i> , анти-ВИЧ-1 активен
(+)-цис-Келактон (Khellactone)		Из корней <i>Angelica furcigata</i> Kitagawa (<i>Umbelliferae</i>). Сильный гепатопротекторный эффект, включая его синтетические производные (эфиры и гликозиды по гидроксильным группам).
Кориандрин (фурокумарин)		Из сухих листьев кориандра. Обладает анти-ВИЧ активностью.

Таблица 8.2.2 (продолжение).

Название	Структура	Источник и свойства
Сангенол Н (пренилированный флавоноид)		Из корней тутового дерева, широко используемого в традиционной китайской и японской медицине.
Синатицин (флавоно-лигнан)		Из листьев <i>Sinaticum</i> , найденного в синайском районе Египта. Исключительно активен против клеток лейкемии линии Р-388.
Мангиферин (С-гликозид с ксантоновым агликоном)		Часто встречается в растениях, в том числе в папоротниках.
Дулциол А (пренилксантоновый тип)		Из растений юго-восточной Азии <i>Garcinia dulcis</i> Kurz (<i>Guttiferai</i>), используемых в традиционной медицине.
Эхинатин (халкон)		Из корней <i>Glycyrrhiza inflata</i> (лакрица). Широкий спектр антиоксидантной активности.
Ликохалкон С (пренилированный халкон, ретрохалконы)		

на проявление их антиоксидантных свойств, в конечном счете, открывая различные протекторные способности таких веществ. А т.к. токсичность и катехинов,

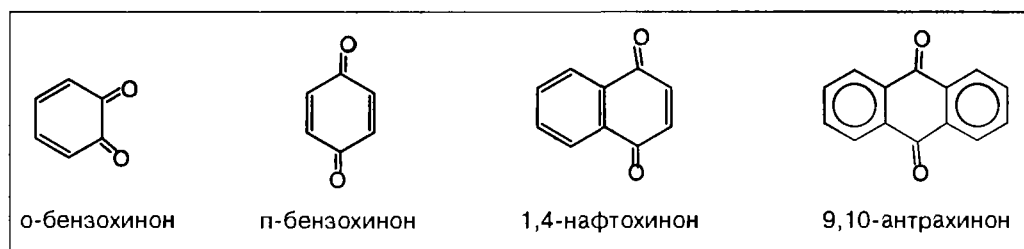
и кумаринов, и флавоноидов, как правило, очень низка, то и поиск лекарственных субстанций на основе их химической модификации кажется перспективным.

8.3. Хиноны

Это класс соединений, тесно связанный с фенолами, так как они легко образуются окислением фенолов (особенно двух- и трех-атомных) и, в свою очередь, легко восстанавливаются до фенолов. Классифицируются хиноны по двум структурным признакам: по

ароматическому углеводороду, к которому они привязаны углеродным скелетом (бензохиноны, нафтохиноны, антрахиноны) и по взаимному положению карбонильных групп в молекуле (орто-бензохиноны, пара-бензохиноны, 1,4-нафтохиноны и т.д. (схема 8.3.1).

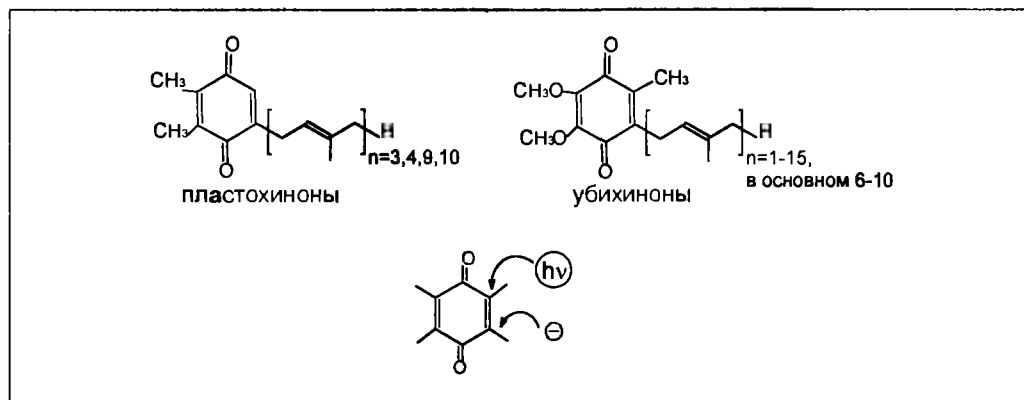
Схема 8.3.1



В природных источниках (главным образом, в растениях) чаще всего они встречаются в виде фенольных или изопреноидных производных. Орто-хиноны встречаются значительно реже, чем пара-хиноны. Из производных бензохинона, в первую очередь, следует отметить две серии веществ: пластохиноны и убихиноны, очень близкие по структуре и по биологическим функциям.

Пластохиноны и убихиноны играют важную роль в фотосинтезе и митохондриальном переносе электронов. Эти функции связаны со способностью хинонов поглощать видимый свет (они имеют желто-оранжевую окраску) за счет легкого $n \rightarrow \pi^*$ перехода и электронно-акцепторного характера их π -системы (схема 8.3.2).

Схема 8.3.2



Убихиноны и пластохиноны точнее следует классифицировать как изопренилированные (или терпеноидные) бензохиноны, причем они являются не исключениями, а скорее типичными

представителями природных бензохинонов: целая группа соединений такой химической природы найдена в различных организмах с разнообразной биологической активностью (табл. 8.3.1).

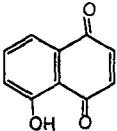
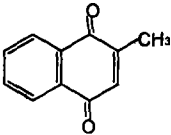
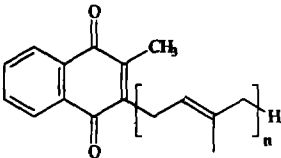
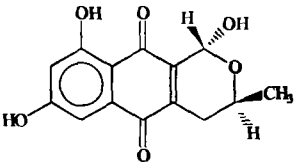
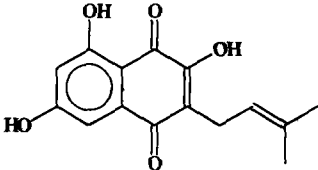
Таблица 8.3.1.
Природные терпеновые бензохиноны.

Название	Структура	Источник и свойства
Бовихиноны ($n=3, 4$)		Из грибов <i>Suillus bovinus</i>
Пиперогалон		
Галопиперон		Из петролейного экстракта <i>Peperomia galioides</i> H.B.K. (Piperaceae). Гидропиперон проявил многообещающую антипаразитарную активность против трех видов <i>Leishmania</i>
Гидропиперон		
Лонгиторон В		Из оболочечников (туникатов) <i>Aplidium longithorax</i>
Илимахинон		Из морских губок <i>Hippopospongia metachromia</i> . Широкий спектр биологической активности: противовоспалительная, антимитотическая, анти-ВИЧ.

Нафтохиноны часто встречаются в растениях в связанной форме, т.е. в виде гликозидов, если они содержат еще

и фенольную функцию. Наиболее интересны растительные нафтохиноны, представленные в **табл. 8.3.2.**

Таблица 8.3.2.
Природные нафтохиноны.

Название	Структура	Источник и свойства
Юглон		Черный орех
Плюмбагин		<i>Plumbago</i>
Менахиноны (n=1-13)		Наиболее характерны значения n=6, 7. Относятся к группе витаминов К.
Тизанон		Из грибов <i>Thysanophora penicilloides</i> . Обнаруживает активность против HAV, ЗС-протеазы из семейства вирусов, ответственных за заболевание полиомиелитом и гепатитом А (IC ₅₀ =13 µg/ml).
Парахол		Из корней дерева <i>Tectona grandis</i> , из растения <i>Tabebuia avellanedae</i> . Иммуномодулятор, цитотоксичен.

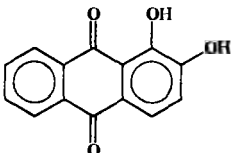
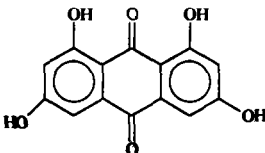
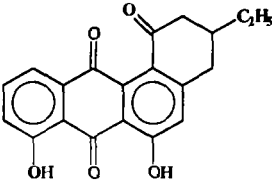
Во многих растениях, относящихся к семействам мареновых, гречишных, крушиновых, бобовых, лилейных, звездчатых встречаются антрахиноновые производные, которые обычно находят в них в форме гликозидов.

Вещества такой структуры обладают двумя основными практически полезными свойствами: они способны возбуждать перистальтику толстого

кишечника, что используется в медицине; второе свойство гидроксильрованных антрахинонов связано со способностью образовывать прочные, ярко окрашенные комплексы хелатного типа с катионами металлов, откуда и происходит группа ализариновых красителей (**схема 8.3.3**).

В различных природных источниках весьма нередко встречаются соединения

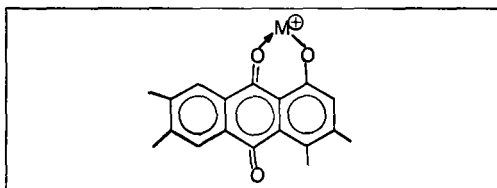
Таблица 8.3.3.
Природные антрахиноны.

Название	Структура	Источник и свойства
Ализарин		Из корней марены красильной (<i>Rubia tinctorum</i>). Протравной краситель
Эмодин		Из ревеня (<i>Rhamnus frangula</i>). Слабительный эффект.
Бразилихинон		Из патогенных видов <i>Nocardia</i> . Антибиотик ангициклинового типа.

хиноидной природы, структуры которых не всегда однозначно можно отнести к тому или иному классическому типу.

Это соединения с фрагментами орто-хиноидной, метилен-хиноидной и даже мета-хиноидной структуры, не существующей

Схема 8.3.3



в простом варианте. В эту же группу мы отнесем и "протяженные" хиноны — соединения, хиноидная структура

которых распространяется на несколько бензоидных колец (*табл. 8.3.4*). Обычно хиноны этой группы выделяются еще

Таблица 8.3.4.
Некоторые необычные природные хиноны.

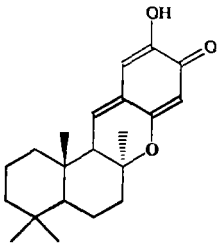
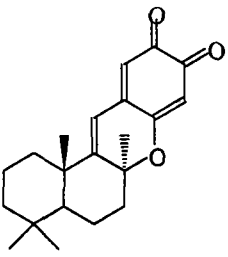
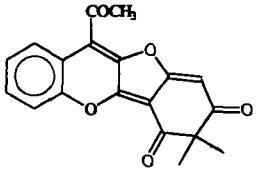
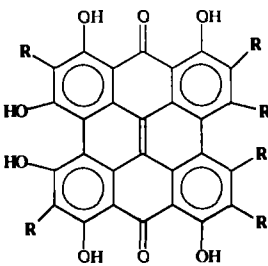
Название	Структура	Источник и свойства
Пуупехенон (Puuphenone)		Из морских организмов.

Таблица 8.3.4 (продолжение).

Название	Структура	Источник и свойства
Пуупехедион (puuphedione)		Обнаружили цитотоксичность, антивирусную активность, ингибиторы CETP (cholesteryl ester transfer protein).
Псоротамнон А		Из кустарника <i>Psoralea arguta</i> (Dalea arguta, Rydb.) Потенциальный противоопухолевый агент, ингибитор протеинкиназы С растений.
Блефаризмины		Фоточувствительные красители из организмов <i>Blepharisma japonicum</i> . При освещении УФ и видимым светом (<i>in vivo</i> и <i>in vitro</i>) меняют окраску в диапазоне красный-голубой ($\lambda_{\max}$ 576-592 нм).

и высоким выходом по биологической активности, обязанной как высокой реакционной способности ее карбонильных групп с нуклеофилами, так и склонностью образовывать достаточно прочные π -комплексы с электронно-донорными

молекулами или фрагментами больших молекул. Взаимодействие последнего типа может привести к интеркаляции их между мостиками Уотсона-Крика в молекуле ДНК, нарушив тем самым репликацию последних.

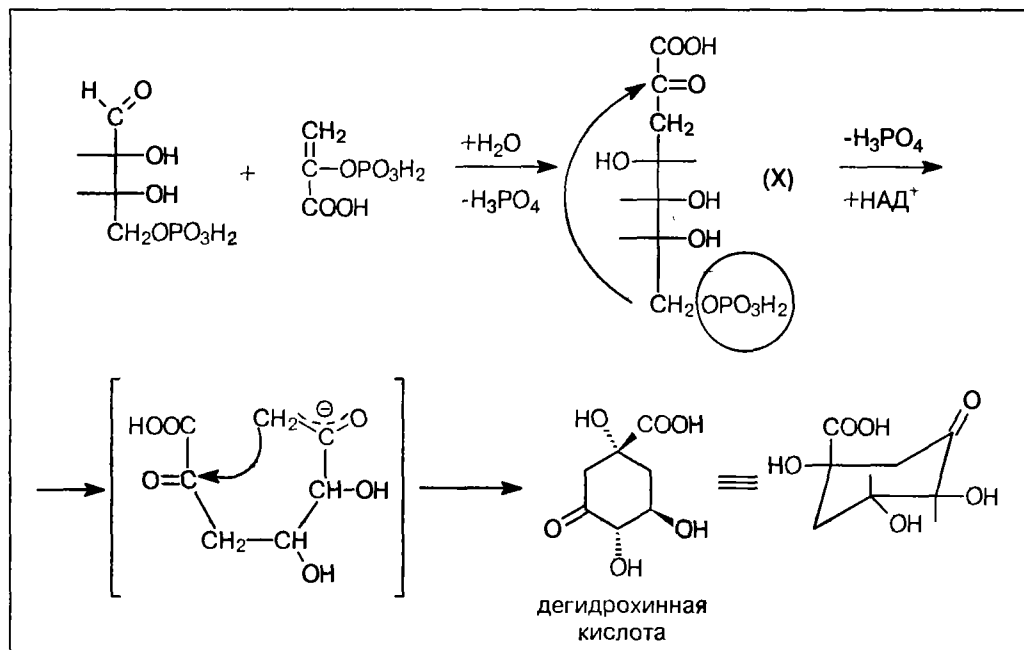
8.4. Биосинтез фенольных соединений

Все группы веществ, составляющие класс природных фенольных соединений, содержат (как обязательный) бензольный фрагмент с кислородными функциями — фенольными, карбоксильными и их производными. Универсальными источниками как фенольных соединений, так и фенолокислот служат хинная и шикимовая кислоты обнаруженные во многих растениях, но как правило в малых количествах. Особенно это касается шикимовой кислоты, поскольку она

не накапливается, а постоянно расходуется на последующие реакции.

Биосинтез шикимовой кислоты начинается с альдольной конденсации енолфосфата пировиноградной кислоты и 4-фосфат-эритрозы — оба эти соединения образуются в фотосинтетическом блоке реакций. Образованная на этом этапе гептоза далее переходит в дегидрохинную кислоту путем внутримолекулярной альдольной конденсации (схема 8.4.1).

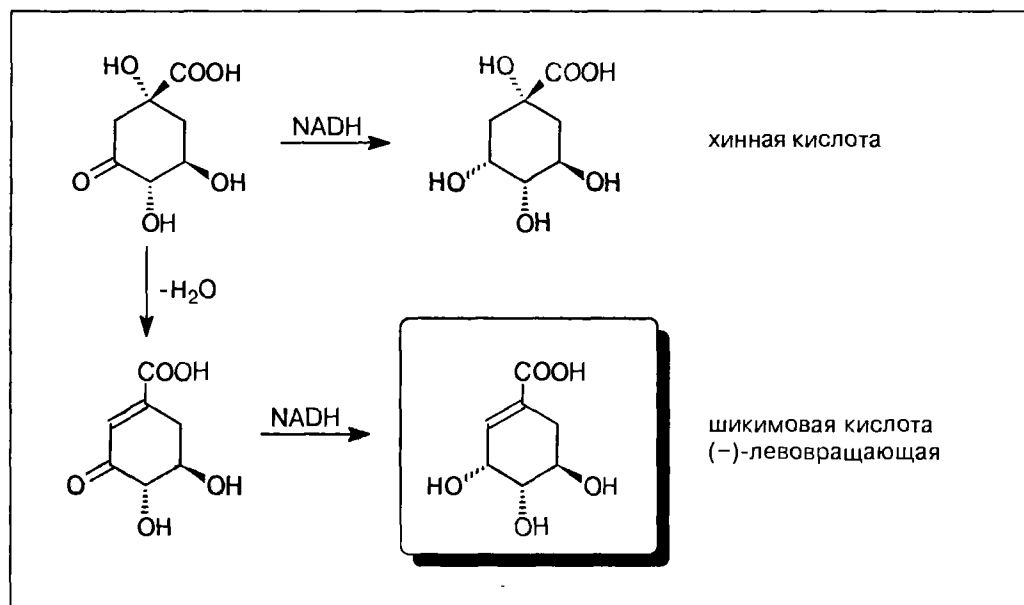
Схема 8.4.1



На следующем этапе превращение дегидрохиновой кислоты может идти двумя путями: а) ее восстановление приводит к хинной кислоте, б) дегидратация дегидрохиновой кислоты приводит

к дегидрошикимовой кислоте, в результате восстановления которой образуется шикимовая кислота (схема 8.4.2), считающаяся ключевым соединением в биосинтезе фенольных соединений

Схема 8.4.2

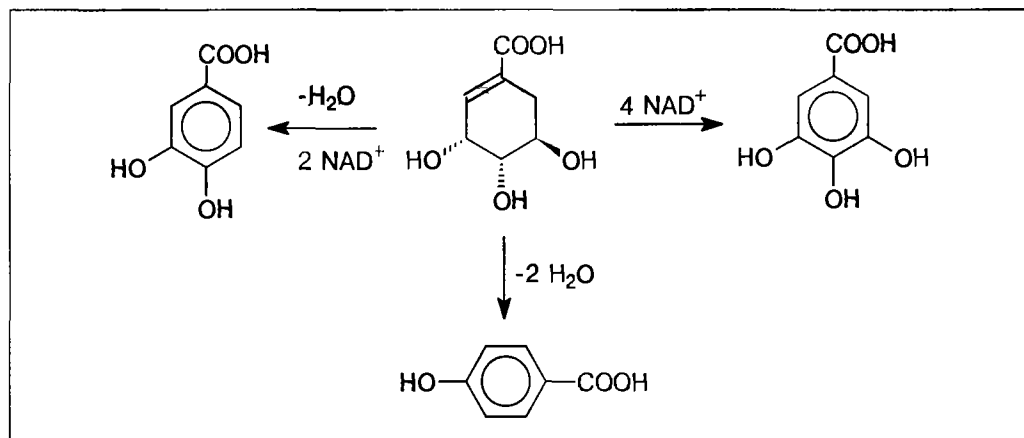


и других классов природных веществ, в молекулы которых включены фенольные и другие структурно-сопряженные с ними фрагменты. Поэтому все биосинтетические схемы, включающие шикимовую кислоту как исходное соединение или как ключевой интермедиат, определяют как шикиматный путь биосинтеза.

Уже сама структура шикимовой кислоты наводит на мысль, что из нее достаточно простыми реакциями могут быть получены бензольные соединения с карбоксильной и фенольной функциями в нескольких вариантах. Такими простыми путями должны быть реакции дегидратации и дегидрирования (окисления), которые, в принципе,

могут быть осуществлены и без вмешательства ферментов, т.е. *in vitro* с использованием соответствующих реагентов из арсенала лабораторных синтезов. Но чтобы обеспечить селективность процессов и энергетическую мягкость их протекания — ферментативный катализ, конечно же, необходим. Достаточно просто выглядят процессы биосинтеза таких простых представителей этого класса природных соединений, как галловая кислота (требуется удаление четырех атомов водорода), пара-гидроксibenзойная кислота (требуется удаление двух молекул воды) и протокатеховая кислота (требуется удаление двух атомов водорода и одной молекулы воды, *схема 8.4.3*).

Схема 8.4.3



Следующий значительный этап шикиматного пути биосинтеза — это реакции, ведущие сначала к образованию хоризмовой кислоты с последующим ее переходом в префеновую кислоту. Вездесущий фосфат енольной формы пировиноградной кислоты (здесь он выступает в качестве электрофила) вступает в своеобразную реакцию этерификации шикимовой кислоты по 5-гидроксигруппе с образованием интермедиата, который, элиминируя фрагмент фосфорной кислоты, дает хоризмовую кислоту (*схема 8.4.4*). Судьба хоризмовой кислоты далее раздваивается: либо из нее образуются некоторые конечные

продукты (п-аминобензойная кислота, антраниловая кислота, триптофан, витамин К, антрахиноны, убихиноны, токоферолы), либо она перегруппировывается в префеновую кислоту, которая является ключевым соединением в биосинтезе другого ряда соединений (фенилаланин, тирозин, меланины).

Одно из характерных биосинтетических преобразований хоризмовой кислоты приводит через стадию синтеза антраниловой кислоты к аминокислоте триптофану. Хоризмовая кислота, в зависимости от типа катализирующего реакцию фермента, аминируется глутамином либо в орто-положение

Схема 8.4.4

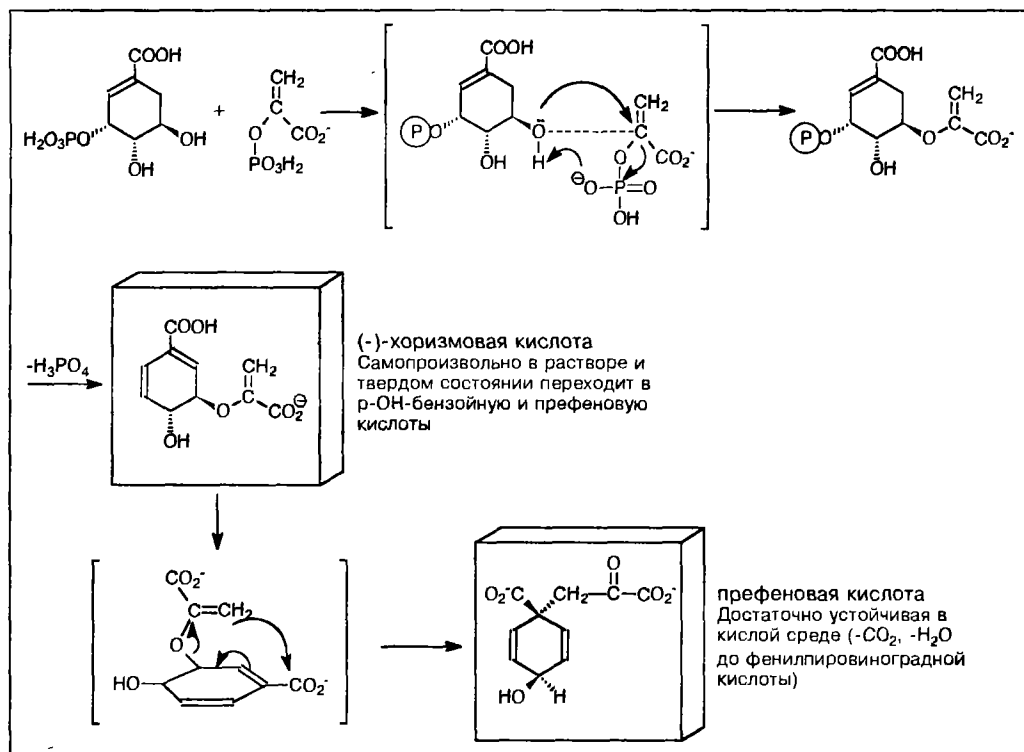
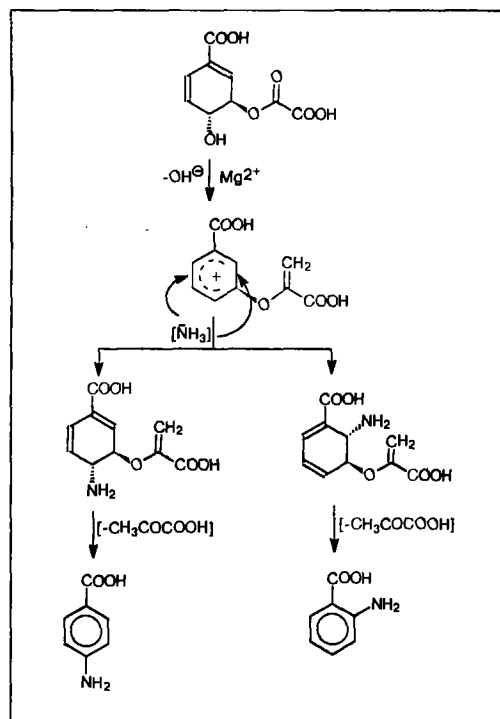


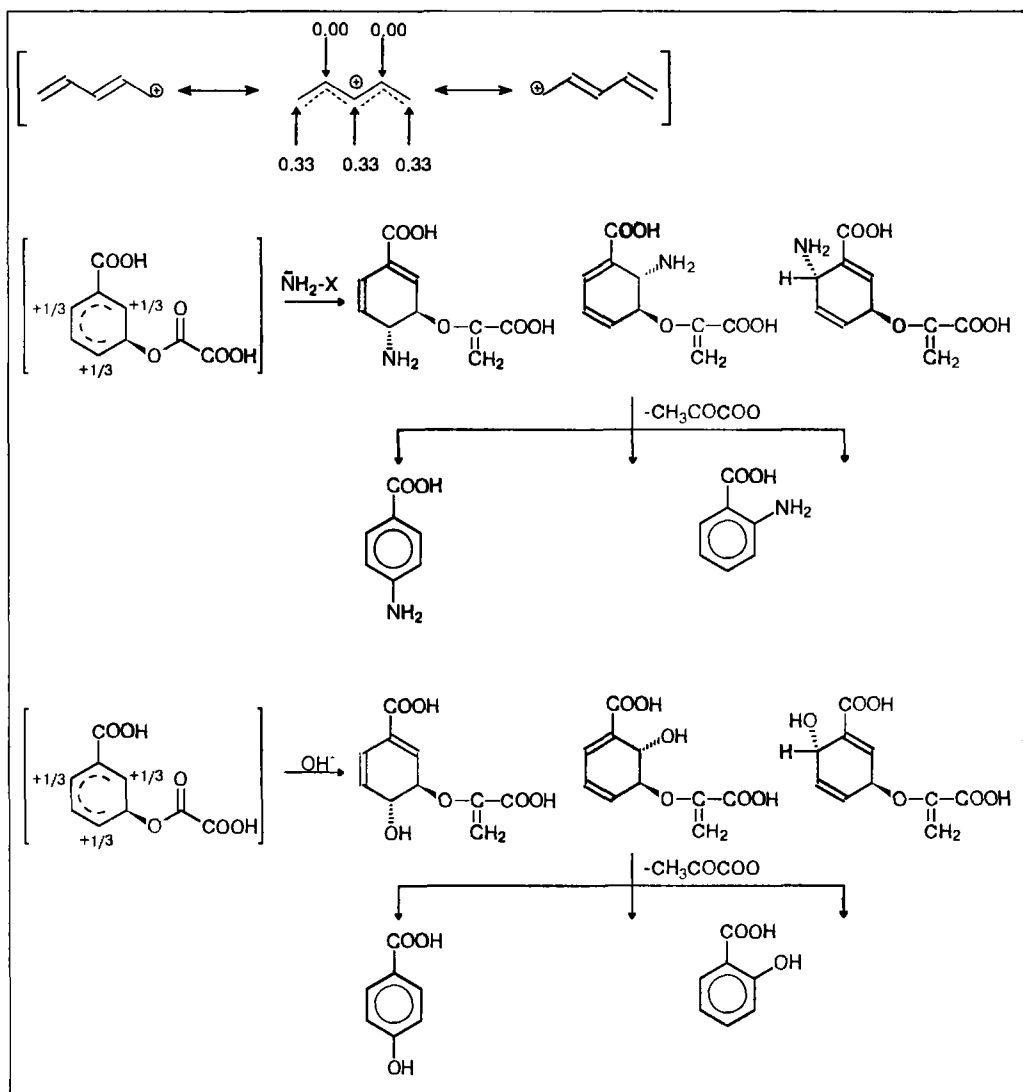
Схема 8.4.5



к карбоксильной группе (путь к антра-ниловой кислоте), либо в пара-поло-жение (путь к п-аминобензойной кис-лоте). Обе реакции имеют сходные механизмы, так как обе требуют ката-литического участия ионов Mg^{2+} , и обе могут быть сведены по элементарным актам к нуклеофильному замещению аллильной спиртовой функции (схема 8.4.5). Очевидно, роль ферментов сво-дится к регулированию регионаправ-ленности присоединения аминогруппы к промежуточному делокализованному пентадиенилкатиону.

О структуре этого промежуточного катиона следует сказать несколько слов особо. Изолированный пентадиениль-ный катион имеет нижнюю свободную молекулярную орбиталь (НСМО) — ту орбиталь, которую атакуют нуклео-фильные частицы, с максимальной ор-битальной плотностью на атомах C^1 , C^3 и C^5 . Согласно этому, нуклеофильный реагент может атаковать три этих ре-акционных центра. При этом, наряду

Схема 8.4.6



с присоединением аминогруппы, возможно обратимое присоединение гидроксиланиона, что открывает путь для изомеризации хоризмовой кислоты в изохоризмовую кислоту, которая при последующих реакциях элиминирования фрагмента пировиноградной кислоты образует салициловую кислоту (схема 8.4.6).

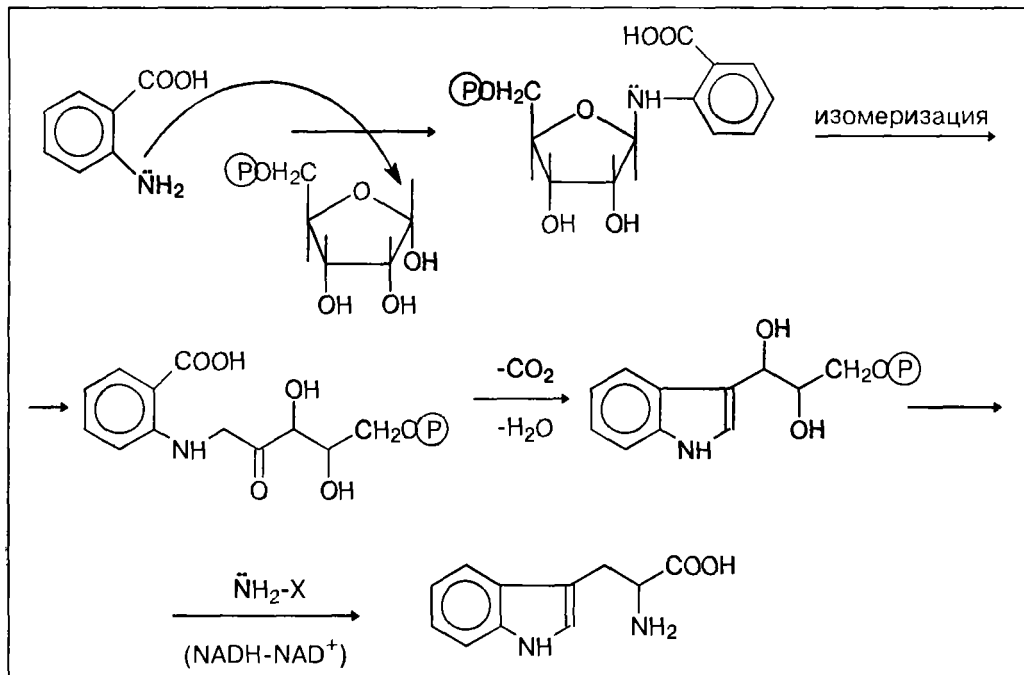
Приведенные схемы отражают принципиальные биосинтетические реакции хоризмовой кислоты. Учитывая специфичность воздействия ферментов на каждой стадии этого биосинтетического пути, следует представлять все эти

реакции синхронными, т.е. одновременно с образованием пентадиенильного катиона идет присоединение нуклеофильного реагента ($\text{NH}_2\text{-X}$, OH^-), направляемого ферментом в переходном комплексном состоянии.

В последующих биосинтетических реакциях п-аминобензойная кислота широко используется микроорганизмами как фактор роста, для синтеза меланиновых пигментов грибами (например, *Agaricus bisporus*).

Анраниловая кислота является источником триптофана и других индольных

Схема 8.4.7



биологически важных природных соединений (схема 8.4.7).

Префеновая кислота также обладает большим разнообразием биосинтетических превращений. Она является предшественником ароматических аминокислот, фенилаланина и тирозина: при декарбоксилировании префеновой кислоты совместно с дегидратацией формируется бензольный фрагмент (в дальнейшем — фрагмент фенилаланина), при ее декарбоксилировании совместно с дегидрированием формируется фенольный фрагмент (в дальнейшем — фрагмент тирозина). Полученные таким образом арилзамещенные пировиноградные кислоты далее аминируются одним из доноров аминогруппы обычным образом, как это описано для алифатических α -кето кислот в биосинтезе аминокислот (схема 8.4.8).

Существенным продолжением этих синтетических путей являются реакции дезаминирования как фенилаланина, так и тирозина до соответствующих непредельных ароматических кислот — коричной и *p*-кумаровой (схема 8.4.9). Хотя

в принципе, образование этих кислот возможно и на более ранней стадии — из арилпировиноградных кислот при восстановительной дегидратации последних.

Гидроксикоричные кислоты, выполняющая какую-то собственную биологическую роль в природных источниках (в растениях) служат исходными веществами для биосинтеза ароматических кислородных гетероциклических соединений — кумаринов, флавоноидов, антоцианов. Схема образования кумаринов — наиболее простая в этом ряду биосинтетических превращений, начинается с реакции гидроксирования, скорее всего, радикального по типу входящей частицы — *p*-кумаровой кислоты. На втором этапе происходит внутримолекулярная этерификация (лактонизация), результатом которой является кумариновый цикл. В дальнейшем может происходить повторное гидроксирование бензольного кольца с образованием конечного продукта — эскулетина.

Но наряду с этой схемой, и потому как механизм такого гидроксирования

Схема 8.4.8

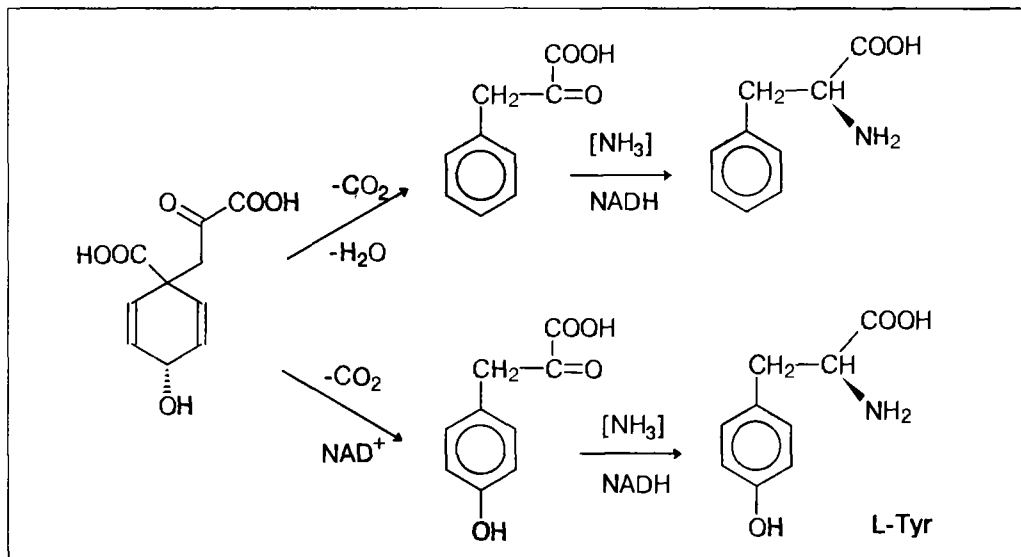
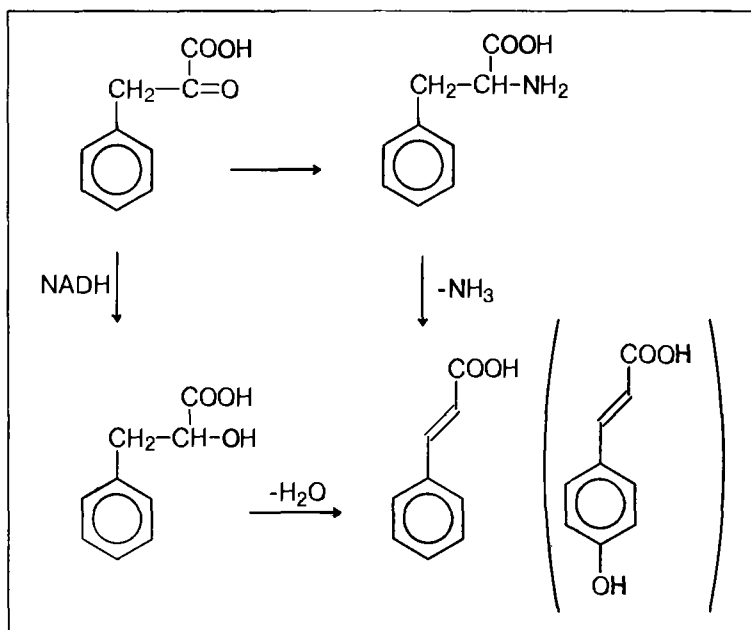


Схема 8.4.9



не совсем ясен, напрашивается достаточно логичный (с позиций теоретической и экспериментальной органической химии *in vitro*) механизм кислотно-катализируемой циклизации по типу присоединение-отщепление (схема 8.4.10). Такой механизм соответствует природе влияния заместителей в ароматическом

цикле на его реакционную способность: процесс начинается с присоединения протона в орто-положение к OH -группе и в мета-положение к непредельно-кислотной группе. Последующее присоединение нуклеофильного карбоксильного кислорода легко и однозначно проходит по концевому углероду

Схема 8.4.10

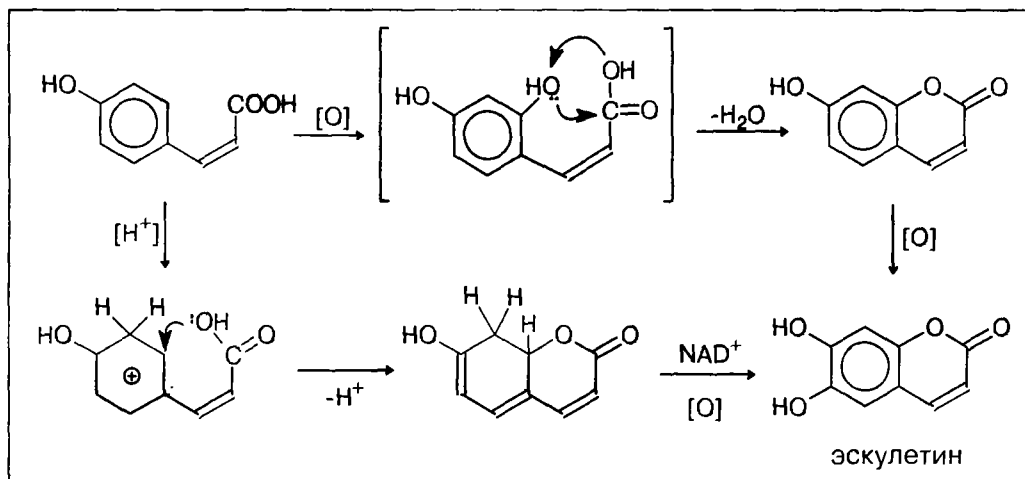
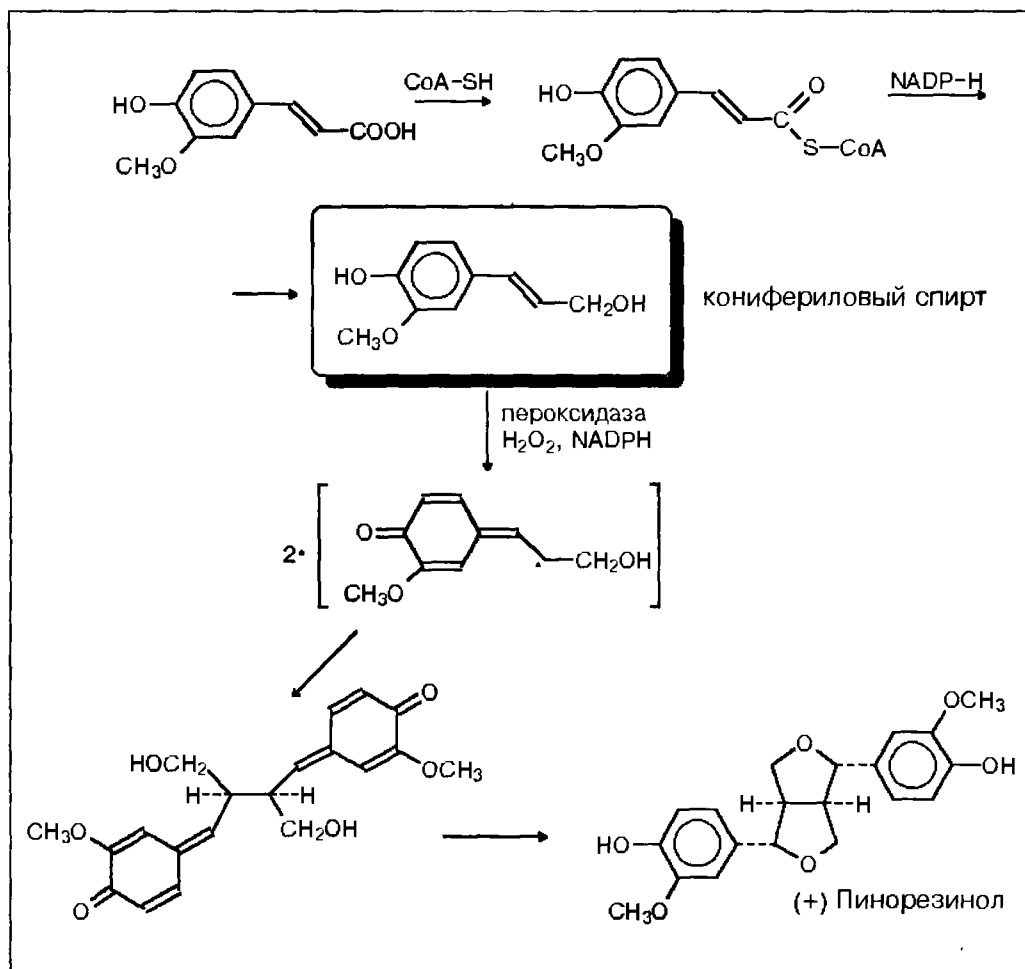


Схема 8.4.11



пентадиенильного катиона. Завершается этот процесс окислением дигидрокумаринового цикла до кумаринового, что энергетически выгодно, так как влечет за собой превращение непредельной циклической молекулы в ароматическую.

Коричные кислоты, являясь предшественниками кумаринов, выполняют такую же роль и по отношению к лигнанам. Путь их превращения состоит из следующих этапов: коричные кислоты (кумаровая, феруловая, синаповая) этерифицируются коэнзимом А, а полученные S-эфиры восстанавливаются до соответствующих коричных спиртов; второй этап представляет собой окислительное сочетание двух спиртовых молекул с последующей внутримолекулярной этерификацией, образующей тетрагидрофурановые фрагменты (*схема 8.4.11*). Интересным и в какой-то степени ключевым моментом в приведенной схеме является акт селективного образования радикальной частицы: на примере кониферилового спирта видно, что при действии окислителей окисление фенольного гидроксила (а оно всегда предпочтительно) ведет к образованию п-хиноидной структуры и сопряженного с ней радикального центра. Другого пути здесь и не видно. Интригующим аспектом этой же схемы, по причине его неясности, является акт димеризации радикальных

частиц, протекающий регио- и стереоселективно, что в общем-то нехарактерно для радикальных реакций. Здесь надо предположить механизм действия фермента с переходным состоянием, включающим сразу две молекулы спирта уже на стадии образования свободных радикалов.

Как мы увидели выше, шикимовая кислота — достаточно универсальный ключевой интермедиат, так как наряду с фенолами и фенолокислотами она образует и целую серию протеиногенных аминокислот. Но в то же время шикимовая кислота не столь универсальна, чтобы единолично решить задачу синтеза всех фенольных производных. Биосинтез флавоноидов представляет собой случай комплексного биосинтетического пути: наряду с шикиматными реакциями здесь используются и поликетидные. Активированные коэнзимом А коричные кислоты способны вступать во взаимодействие с типичными интермедиатами поликетидного биосинтеза, такими как малонил-S-CoA, образуя смешанные поликетиды, которые после восстановления и внутримолекулярной конденсации превращаются в гидроксильированные халконы, способные к последующему формированию γ -пиронового цикла. Ступеней на этом пути немало, но все они достаточно логичны и реализуемы в рамках ферментативной химии (*схема 8.4.12*).

Схема 8.4.12

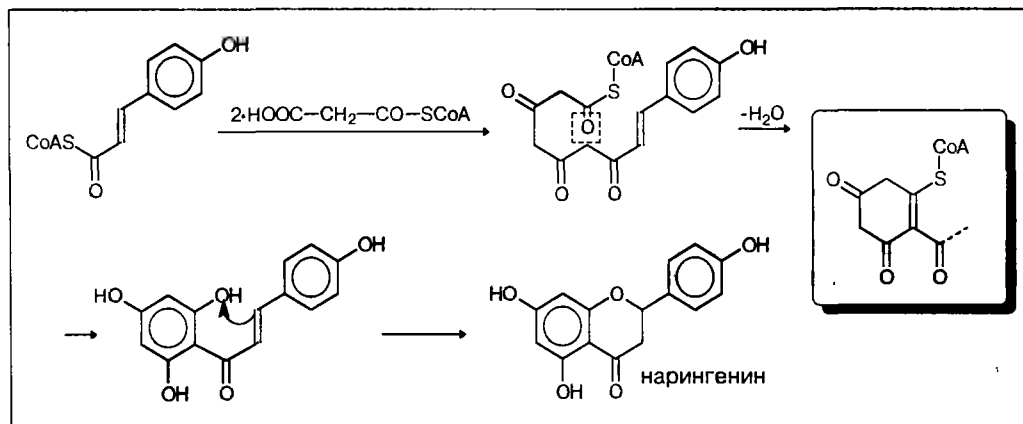
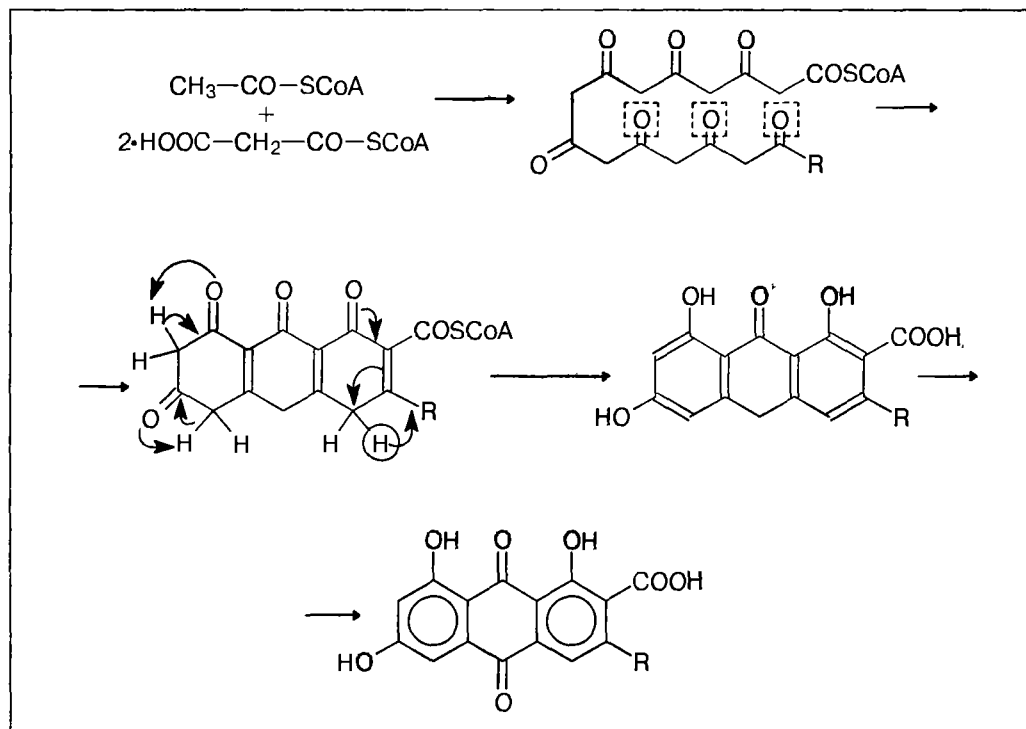


Схема 8.4.13



Настоящая биосинтетическая схема (8.4.12) интересна новым способом образования ароматического бензольного цикла из поликетидного фрагмента: поликетидная цепочка, характеризующаяся чередованием карбонильных и метиленовых групп (последняя активирована в силу соседства с двумя C=O функциями) под влиянием фермента может приобретать конформацию, где карбонильная функция и активированное метилированное звено сближены в пространстве и при незначительном по силе кислотно-основном катализе образуют C=C связь реакцией конденсации. Образующийся при этом циклогексен-3,5-дионовый цикл самопроизвольно изомеризуется в соответствующий фенол.

Этот способ образования ароматических бензоидных систем становится основным, когда речь идет о конденсированных хинонах, антрахинонах и т.д. Поликетидная цепочка, составленная

как минимум из восьми ацетильных фрагментов, можно сказать, в одностаке, т.е. в один прием, образует антраценовый углеродный скелет с несколькими карбонильными группами, приведение которых к стабильному состоянию фенольных функций дает соответствующие антрахиноны (схема 8.4.13).

Таким образом, анализируя биосинтетические схемы образования различных фенольных производных, мы видим, что жесткой привязанности химического класса природных соединений к одному биосинтетическому пути нет — шикиматный и поликетидный пути синтеза используются здесь как бы в сопряженном варианте. А если принять во внимание существование изопреноидных фенольных соединений, то мы уже обязаны учитывать, как минимум, три сопряженных биосинтетических пути: шикиматный, поликетидный и мевалоновый.

Глава 9.

АЛКАЛОИДЫ И ПОРФИРИНЫ

9.1. Понятие об алкалоидах и их классификация

Алкалоиды представляют собой еще одну большую группу природных соединений вторичного биосинтеза. Само название этого класса природных соединений (алкалоид — щелочно-подобный) указывает на одно, пожалуй самое важное отличительное свойство этих соединений — они являются природными (в основном, растительными) и, конечно же, азотистыми основаниями, поскольку только такие основания может синтезировать живая природа. К настоящему моменту известно значительно более 5000 алкалоидов, для 3000 из них установлена молекулярная структура. В количественном отношении среди природных соединений они уступают, пожалуй, только терпеноидам. Издавна человечеству известны фармакологические свойства веществ этого типа: хинин, извлекаемый из коры хинного дерева, применяется для лечения малярии с 1639 г. При большом общем количестве представителей этого класса природных соединений, распространены они далеко не повсеместно: единичны случаи их нахождения в царстве животных, в последнее время обнаружился ряд алкалоидов в морских организмах, но также не много. Как уже выше упоминалось, алкалоиды являются прерогативой царства растений, но далеко не всех: в основном, алкалоиды синтезируются и накапливаются в значительных количествах и ассортименте у двудольных (*Rubiaceae*, *Haraveraceae*, *Solanaceae*, *Leguminosae*, *Apocynaceae*, *Fumariaceae* и др.). Специфичность их распространения заключается еще и в том, что как правило, конкретные соединения этого класса синтезируются представителями очень узкого круга растений.

Классификация алкалоидов. Существует три основных подхода к этой проблеме: по химической структуре, по путям их биосинтеза и по источникам. Классификация алкалоидов согласно нахождению их в тех или иных видах растений когда-то была общепринятой, но сейчас она используется нечасто — обычно как вспомогательная или акцентирующая.

В биохимии растений алкалоиды подразделяют на группы по принадлежности к определенным путям биосинтеза, точнее — по принадлежности к стартовым соединениям, из которых они биосинтезируются. Таких групп три: *истинные алкалоиды* — те, которые произошли из аминокислот и основой их структуры являются азотистые гетероциклы; *протоалкалоиды* не содержат гетероциклического фрагмента, являясь в то же время растительными аминами, образуются они вероятно также из аминокислот; *псевдоалкалоиды* образованы другими, отличными от аминокислотных, биосинтетическими путями — к ним относятся терпеновые и стероидные алкалоиды.

Вне зависимости от путей биосинтеза (хотя такое их подразделение мы также вкратце рассмотрим), за основу возьмем классификацию алкалоидов по структуре азотистого гетероцикла, являющегося основой молекулы. Хотя такая классификация тоже иногда неоднозначна, но все же она наиболее последовательна и универсальна, в связи чем и используется обычно. Эта классификация в сочетании с классификацией по растительным источникам практически является исчерпывающей.

Индивидуальные соединения класса алкалоидов всегда носят тривиальные

названия, происходящие от названия источника, где они были впервые найдены или находятся в больших количествах. Пользоваться систематической номенклатурой в ряду алкалоидов,

пожалуй, труднее всего, а часто и невозможно ввиду сложности их строения — не зря молекулярная структура многих выделенных в индивидуальном виде алкалоидов до сих пор не установлена.

9.2. Истинные алкалоиды

К таким алкалоидам относится абсолютное большинство соединений этого природного класса, внутри него разделение веществ на подгруппы проводится согласно природе азотистого гетероцикла, лежащего в основе их молекулярной структуры.

Пирролидиновые алкалоиды представлены соединениями двух типов: производными пирролидина и производными его бициклического аналога тропана (*табл. 9.2.1*). Эта подгруппа

невелика по количеству представителей, но некоторые из них обладают достаточно интересной биологической активностью, используемой в медицине. Так, парасимпатический алкалоид атропин обладает антихолинергической и мидриатической активностью и используется в премедикации. Апоатропин — антиспазмолитик, а хорошо известный кокаин является эффективным местно-анастезирующим веществом, проявляя в то же время наркотическое действие.

Таблица 9.2.1.

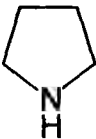
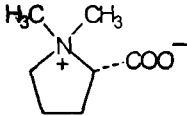
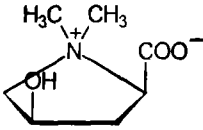
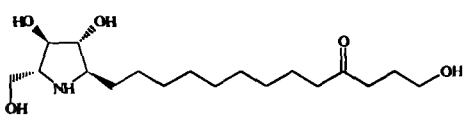
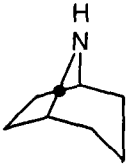
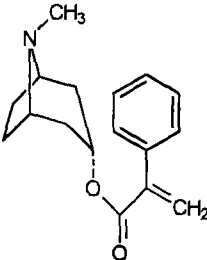
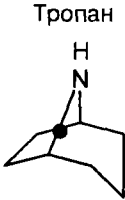
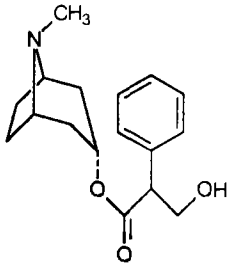
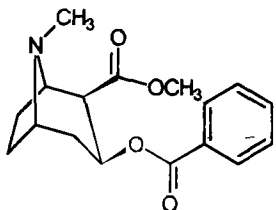
Тип гетероцикла	Представители	Природные источники
Пирролидин 	 Стахидрин  Турицин	<i>Stachus officinalis</i> L., <i>S. sylvatica</i> L., <i>Lobelia</i> и др.
		Из <i>Broussonetia Kazinoki</i> Sieb. (<i>Moraceae</i>). Лекарственное растение китайской медицины. Ингибитор β-галактозидазы и β-маннозидазы.
Тропан 		Апоатропин <i>Atropa belladonna</i> L., <i>Solanaceae</i>

Таблица 9.2.1 (продолжение).

Тип гетероцикла	Представители	Природные источники
 Тропан	 Атропин	Там же и <i>Datura stramonium</i> L.
	 Кокаин	В листьях <i>Erythroxylon Coca</i> Lam и др видах <i>Erythr</i>

Пиперидиновые алкалоиды отличаются достаточным разнообразием и распространенностью (табл. 9.2.2), но этого нельзя сказать об их биологической активности. Известно, что конииин является ядовитой основой болиголова крапчатого, холинэргический алкалоид ареколиин проявляет антигельминтные и слабительные свойства, антигельминтным действием обладает

также пелеттиерин. В структурном плане алкалоиды этой подгруппы весьма близки: либо это насыщенный гетероцикл, либо гетероцикл с одной двойной связью, в ряде представителей пиперидиновый цикл метилирован по атому азота, в качестве заместителей фигурируют алкильные, карбоксильные, карбонильные и гидроксильные функции.

Таблица 9.2.2.

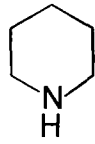
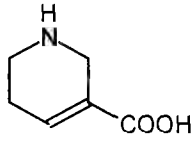
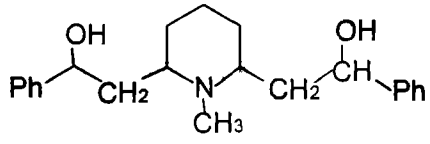
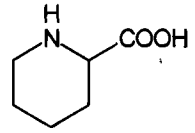
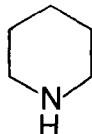
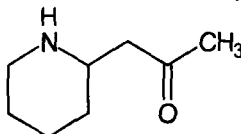
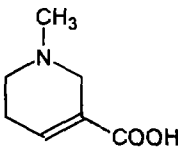
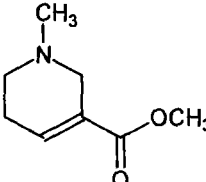
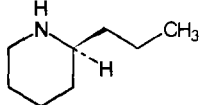
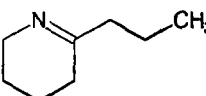
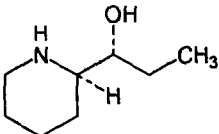
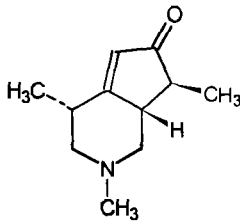
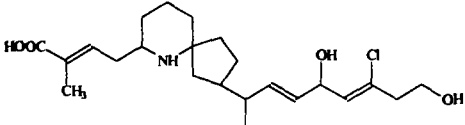
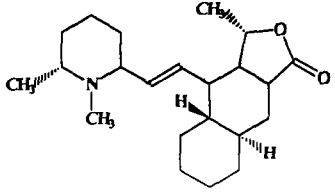
Тип гетероцикла	Представители	Природные источники
 Пиперидин	 Гувацин	Из скорлупы семян <i>Areca catechu</i> L, <i>Palmae</i>
	 Лобелин	<i>Lobelia</i> spp.
	 Пипеколовая кислота	Из корней гранатового дерева (<i>Punica granatum</i> L, <i>Punicaceae</i>).

Таблица 9.2.2 (продолжение).

Тип гетероцикла	Представители	Природные источники
Пиперидин 	 Пелеттиерин	
	 Арекадин	Из семян <i>Areca catechu</i> L., <i>Palmaceae</i>
	 Ареколин	
	 Кониин	Из семян <i>Conium maculatum</i> L., <i>Umbelliferae</i>
	 (-)-Коницеин	
	 Конгидрин	
	 Текомаин	<i>Tecoma stans</i>, L., <i>Bignoniaceae</i>
	 Пиновая кислота (pinnaic acid)	Из морских двусторчатых <i>Pinna muricata</i>. Мощный ингибитор PLA2
	 (+)-Гимбацин	Из коры <i>Galbulimima Vascata</i>. Мощный антагонист мускаринового рецептора M₂ типа.

Пиридиновые алкалоиды могут быть разделены на три подгруппы: те, которые содержат только пиридиновый гетероциклический фрагмент; те, которые содержат еще дополнительный гетероциклический фрагмент (например, пирролидиновый или пиперидиновый); третью подгруппу составляют алкалоиды, в молекулах которых пиридиновый цикл сконденсирован с алициклами разного размера (*табл. 9.2.3*). Некоторые алкалоиды этой группы метилированы по атому азота пиридинового цикла, в результате чего соединение теряет основные свойства, но это не служит основанием для исключения их из класса растительных щелочей, поскольку биогенетически они — алкалоиды.

Своей биологической активностью в этом ряду соединений выделяются неизвестный никотин и анабазин: оба они достаточно токсичны для теплокровных (и для человека, в том числе), оба проявляют неплохую инсектицидность, потому и используются в растениеводстве и ветеринарии. Никотин в малых дозах возбуждает центральную нервную систему человека, в больших — угнетает, а в конечном счете приводит к параличу нервной, дыхательной и сердечной деятельности.

Никотин извлекают из сухих листьев различных видов табака, где он содержится в значительных количествах (2-8%) в комбинации с лимонной и малеиновой кислотами, т.е. в виде соли. В небольших количествах ему

Таблица 9.2.3.

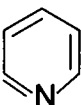
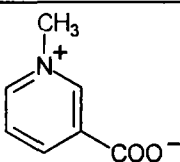
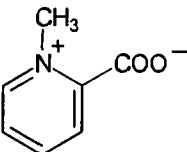
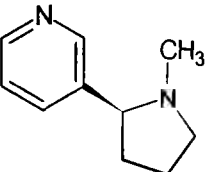
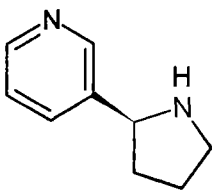
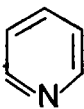
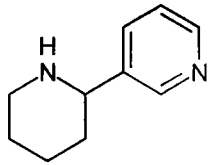
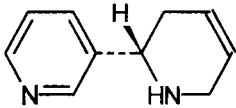
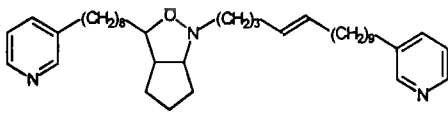
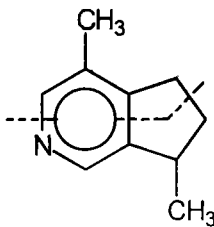
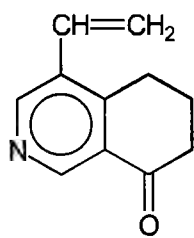
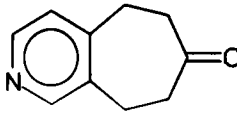
Тип гетероцикла	Представители	Природные источники
Пиридин 		Тригонелин
		Хомерин
		Никотин
		Норникотин
		В семенах <i>Triganella foenumgraecum</i> L. и в кофейных зернах Морские ежи <i>Nicotiana tabacum</i> , <i>Nicotiana rustica</i> и др. <i>Nicotiana</i> spp.

Таблица 9.2.3 (продолжение).

Тип гетероцикла	Представители	Природные источники
Пиридин 		Анабазин <i>Anabasis aphylla</i> L., <i>Chenopodiaceae</i>
		Анатабин <i>Nicotiana</i> spp.
		Из морских губок <i>Amphimedon</i> sp. Мощная цитотоксическая активность против лейкемии L1210 (IC_{50} , 0,058 μ g/ml).
		Актинидин (как будто из двух изопренов) Из <i>Actinidia</i> .
		Генцианин Из горечавки (<i>Gentiana lutea</i> , <i>G. macrophylla</i> , <i>Gentianaceae</i>).
		Педикулинин Из мытника (<i>Pedicularis</i>).

сопутствуют норникотин и анатабин. Пиридиновые алкалоиды бетаиновой структуры — тригонелин и хомарин содержатся в тканях морских животных (морские ежи).

Пирролизидиновые алкалоиды — алкалоиды, содержащие в своей структуре гетероциклическую систему 1-метилпирролизидина. Число этих алкалоидов довольно велико (более

250 соединений), выделены они из растений, принадлежащих к семействам сложноцветных (*Compositae*), буравчиковых (*Boraginaceae*), бобовых (*Leguminosae*). В зависимости от периода вегетации, пирролизидиновые алкалоиды находятся в растениях частично или полностью в виде N-оксидов, часто они представляют собой сложные эфиры пирролизидиновых спиртов (нецинов) и монотерпеноидных двухосновных кислот (нециновых кислот), но имеются также эфиры монокарбоновых кислот и неэтерифицированные пирролизидиновые спирты (табл. 9.2.4).

Многие пирролизидиновые алкалоиды весьма токсичны, наиболее типична для них гепатотоксичность (вызывают тяжелые гепатиты), некоторые из них обладают атропиноподобным и курареподобным действием. В медицине применяют платифиллин и саррацин, оказывающие холинолитическое и спазмолитическое действие, при спазмах гладкой мускулатуры органов брюшной полости, при бронхиальной астме и гипертонической болезни.

Недавно выделенный пентагидроксигликозированный пирролизидиновый алкалоид (+)-казуарин — эффективный ингибитор глюкозидазы I.

Таблица 9.2.4.

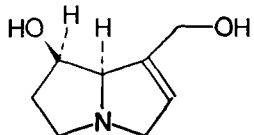
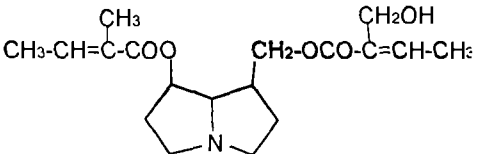
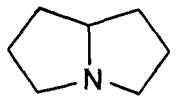
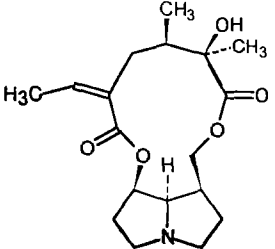
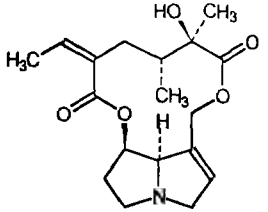
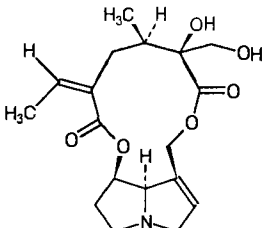
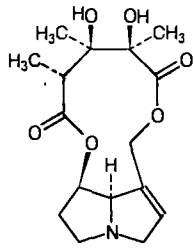
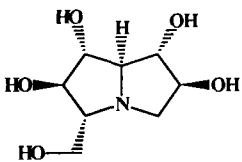
Тип гетероцикла	Представители	Природные источники
	 Ретронецин	Общие основания пирролизидиновых алкалоидов <i>Seneco species</i> .
	 Саррацин	<i>Seneco platyphyllus</i> и др. <i>Seneco spp.</i> , <i>Compositae</i> .
Пирролизидин		
	 Платифиллин	<i>Seneco spp.</i>
	 Сенеционин	<i>Seneco spp.</i>

Таблица 9.2.4 (продолжение).

Тип гетероцикла	Представители	Природные источники
		Ретрорзин <i>Seneco spp.</i>
Пирролизидин		Монокроталин <i>Crotalaria spp.</i>
		(+)-Казуарин Из коры <i>Casuarina equisetifolia</i> L. (<i>Casuarinaceae</i>).

Хинолизидиновые алкалоиды представлены разнообразными соединениями, в основе которых лежит структурный фрагмент хинолизида — бициклического гетероцикла с атомом азота в узле, своего рода азотистого производного декалина. Простейшим представителем этой группы алкалоидов является лупинин, ряд хинолизидиновых алкалоидов представлен структурами из двух сконденсированных идентичных гетероциклических фрагментов (спартеин и афиллин). К этой группе можно отнести и некоторых представителей алкалоидов лycopодума (например, ликоподин), которые вообще-то обычно рассматривают самостоятельно, т.е. группируя их по источнику (табл. 9.2.5).

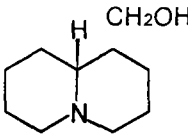
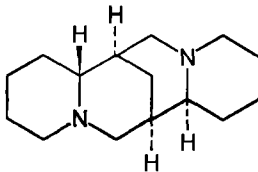
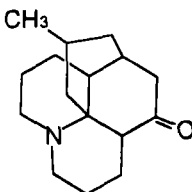
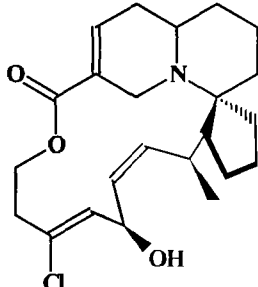
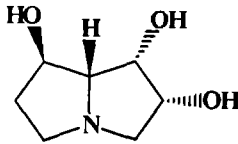
Эти алкалоиды обладают разнообразной биологической активностью: возбуждают дыхательные центры, повышают артериальное давление, вызывают

сокращение матки и т.д. Но из-за высокой токсичности в медицине используются ограниченно: 5% экстракт плауна-баранца (*Lecopodium selago*) — сильное рвотное средство, которое применяют при лечении алкоголизма.

Некоторые хинолизидиновые алкалоиды, выделенные из морских организмов, представляют определенный терапевтический интерес: галихлорин — ингибитор индуцированной экспрессии VCAM-1 (молекулы адгезии сосудистых клеток) может быть использован для лечения атеросклероза, коронарно-артериальных заболеваний, грудной жабы (angina) и некардиоваскулярных воспалительных заболеваний.

К группе хинолизидиновых алкалоидов можно присоединить и алкалоиды индолизидиновой структуры, ввиду их немногочисленности и некоторого родства структур (атом азота — в узле бицикла). Свансонин — представитель

Таблица 9.2.5.

Тип гетероцикла	Представители	Природные источники	
		Лупинин	<i>Lupinus luteus</i> , <i>Sarothamnus scoparius</i> .
		Спартеин	Из фасолин черного и желтого люпина (<i>Lupinus luteus</i> L , <i>L. Niger</i> Hort) и некоторых др. растений
Хинолизидин		Ликоподин	<i>Lycopodium</i>
		Галихлорин	Из морских губок <i>Hali-chondria okadae</i> Kadoto. Ингибирует индукцию выделения VCAM-1 при IC ₅₀ 7 µg/ml.
		Свансонин	Из <i>Swainsona procumbens</i> .

этого структурного типа — сильный и специфический ингибитор лизосомных кислот и маннозидаз. Ингибирование этих энзимов приводит к накоплению некоторых олигосахаридов гибридного типа и уменьшению гликопротеинов, содержащих разветвленные боковые цепи

Хинолиновые алкалоиды (табл. 9.2.6), выделенные из растений 14 семейств, некоторых микроорганизмов

и животных, включают более 300 представителей. Наиболее богаты ими растения семейства рутовых (*Rutaceae*), мареновых (*Rubiaceae*), парнолистниковых (*Zygophyllaceae*) и сложноцветных (*Compositae*).

Алкалоиды этой группы могут иметь достаточно простую структуру замещенных хинолина и хинолонов; структуру хинолина, сконденсированного либо с фурановым, либо с пирановым

Таблица 9.2.6.

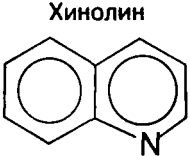
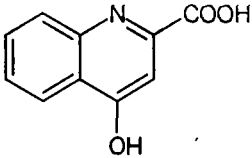
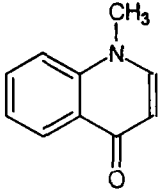
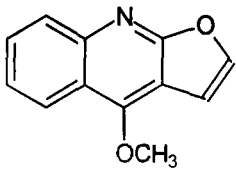
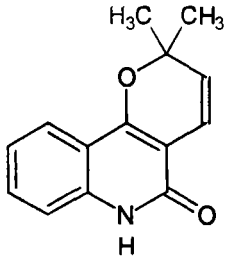
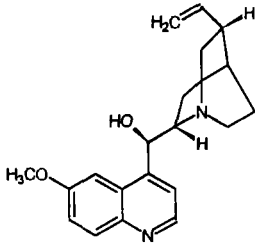
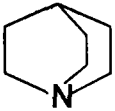
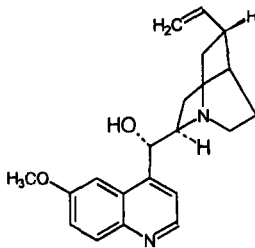
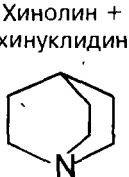
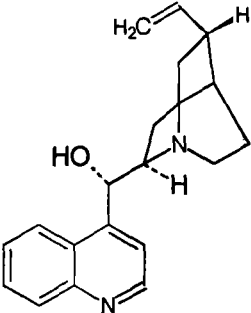
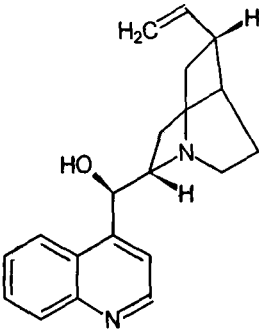
Тип гетероцикла	Представители	Природные источники
Хинолин 	 Кинуреновая кислота	Обнаружена в моче некоторых животных
	 Эхинопсин	Из <i>Echinops riro</i> L. и др. spp. <i>Echinops</i> , <i>Compositae</i> .
	 Диктамин	Из корней <i>Dictamnus albus</i> Linn, <i>Skimmia repens</i> Nakai, <i>Aegle marmelos</i> Correa, <i>Rutaceae</i> .
	 Флиндерсин	Из древесины <i>Flindersia australis</i> R. Br., <i>Rutaceae</i> .
	 Хинолин + хинуклидин	Из коры хинного дерева (<i>Cinchona</i>) и ремиджии (<i>Remyia</i>) сем. мареновых (<i>Rubiaceae</i>).
	 Хинидин	Там же

Таблица 9.2.6 (продолжение).

Тип гетероцикла	Представители	Природные источники
 Хинолин + хинуклидин	 Цинхонин	Там же
	 Цинхонидин	Там же

циклом (последние часто представляют собой геми-терпеновый фрагмент); либо более сложную молекулярную систему из двух гетероциклов, образующих такие известные алкалоиды, как хинин, хинидин, цинхонин (гетероциклическая система хинолин + хинуклидин). Последние часто выделяют в отдельную группу хинных алкалоидов, учитывая их уникальность по физиологическим свойствам и локальность по источнику — более 20 их представителей выделено из коры хинного дерева.

По биологической активности из алкалоидов этой группы следует выделить, в первую очередь, соединения подгруппы хинина, обладающие разносторонним действием на организм человека: они угнетают центральную нервную систему и терморегулирующие центры, понижают возбудимость сердечной мышцы, возбуждают мускулатуру матки. Характерное свойство

хинных алкалоидов — высокая противомаларийная активность. Эхинопсин применяют в качестве стимулятора центральной и периферической нервной системы.

Изохинолиновые алкалоиды (табл. 9.2.7) содержатся в растениях 30 семейств и включают более 1000 представителей. Наиболее богаты ими следующие семейства: анновые (*Annonaceae*), барбарисовые (*Berberidaceae*), дымянковые (*Fumariaceae*), гернандиевые (*Hernandiaceae*), лавровые (*Lauraceae*), магнолиевые (*Magnoliaceae*), луносемянниковые (*Menispermaceae*), монимиевые (*Monimiaceae*), маковые (*Papaveraceae*), лютиковые (*Ranunculaceae*). Естественно, что такое большое количество алкалоидов с изохинолиновым ядром и такое широкое распространение их среди растительных семейств влечет за собой большое разнообразие структурных типов этой алкалоидной группы.

Таблица 9.2.7.

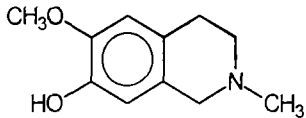
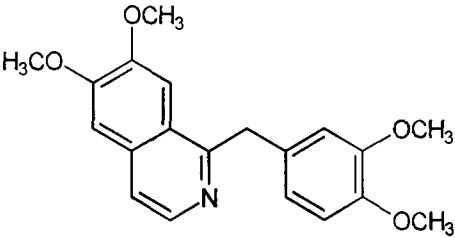
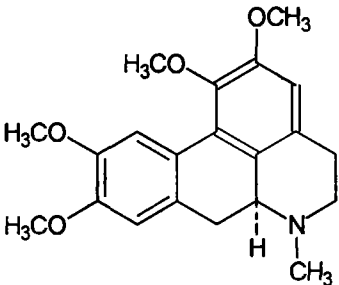
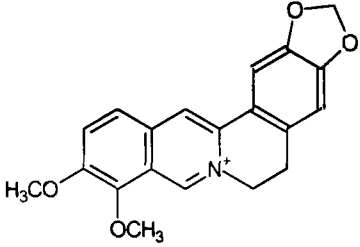
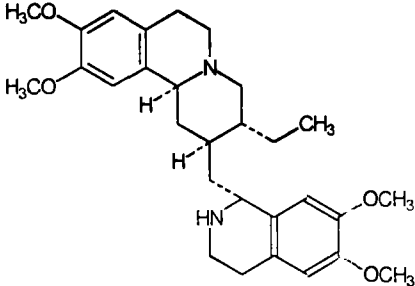
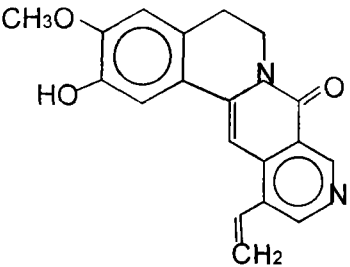
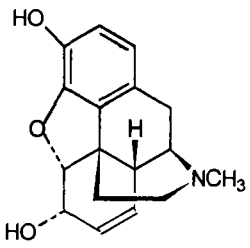
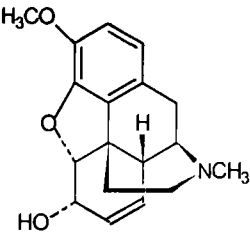
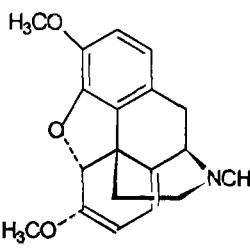
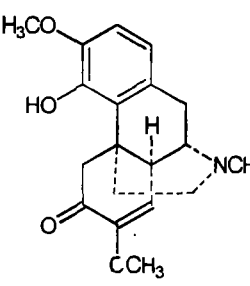
Тип гетероцикла	Представители	Природные источники
	 Кориналин	
	 Папаверин	<i>Papaver somniferum</i> L. (около 1% в опие).
Изохинолин	 Глауцин	Из <i>Glaucium flavum</i> Crantz, <i>Papaveraceae</i> . Содержится также в <i>Dicentra</i> и <i>Corydalis</i> sp. <i>Fumariaceae</i> .
	 Берберин	Из <i>Hydrastis canadensis</i> L., <i>Berberidaceae</i> и многих других растений.
	 Эметин	Главный алкалоид ипекакуаны, из корней <i>Uragoga ipecacuanha</i> (Brot.) Bail., <i>Rubiaceae</i> .

Таблица 9.2.7 (продолжение).

Тип гетероцикла	Представители	Природные источники
	 Алангимарин	Из растений рода <i>Alangium</i> , сем. алангиевых.
	 Морфин	Главный алкалоид опия , в котором его 9-14%, кодеина — 0,7-2,5%, тебаина — 0,3-1,5%.
Изохинолин	 Кодеин	
	 Тебаин	
	 Синоменин	Из корней <i>Sinomenium acutum</i> (Thunb.) Rehd., and Wils. (<i>Cocculus diversifolius</i> DC.), <i>Menispermaceae</i> .

Можно выделить следующие структурные группы: простые изохинолиновые (кориналин), бензилизохинолиновые (папаверин), фенантренизохинолиновые (глауцин), диизохинолиновые (берберин) и димерные (бебирин).

Спектр биологической активности изохинолиновых алкалоидов достаточно широкий: они проявляют противомикробное, спазмолитическое, гипотензивное, желчегонное, противовоспалительное действие.

Из среды изохинолиновых алкалоидов часто выделяют такую подгруппу алкалоидов, как ипекакуаны, представленную двумя десятками веществ (эметин, алангамарин) и подгруппу морфинановых алкалоидов (морфин, кодеин, тебаин, синоменин), представленную более 50 соединениями. Последние широко известны своей уникальной биологической активностью: как полезной (анестетики, противокашлевые), так и губительной наркотической. Собственно морфин получают из млечного сока мака снотворного (*Papaver somniferum*).

Индольные алкалоиды (табл. 9.2.8) представляют собой, наверное, самую многочисленную группу растительных оснований. Наиболее богаты ими растения семейств крутовых (*Apoynaceae*), мареновых (*Rubiaceae*), логаниевых (*Loganiaceae*).

В молекулах этих алкалоидов индольное ядро часто сохраняет свою ароматическую структуру, но иногда оно может быть гидрировано, ацилировано по атому азота или окислировано по пятичленному циклу. Очень часто в молекулу входят в качестве составляющих пиридиновые и пиперидиновые фрагменты. Как правило, последние обладают ценными биологическими свойствами, о чем будет сказано ниже.

Из огромной группы индольных алкалоидов часто выделяют три подгруппы в соответствии с их узкой локализацией по источникам: это эргоалкалоиды (алкалоиды лизергиновой кислоты), выделяемые из грибов, паразитирующих на злаковых; алкалоиды ризерпиновой кислоты; а также алкалоиды

Таблица 9.2.8.

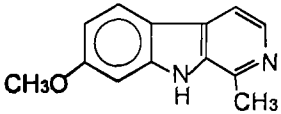
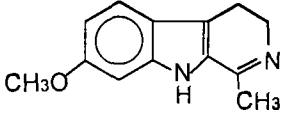
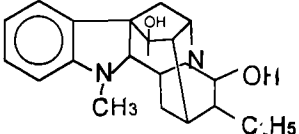
Тип гетероцикла	Представители	Природные источники
	 Гармин	Из семян <i>Peganum harmala</i> L., <i>Zygophyllaceae</i> ; из коры <i>Sickingia rubra</i> , <i>Rubiaceae</i> .
Индол	 Гармалин	Там же
	 Аймалин	Из корней <i>Rauwolfia serpentina</i> L., <i>Apocynaceae</i> .

Таблица 9.2.8 (продолжение).

Тип гетероцикла	Представители	Природные источники
-----------------	---------------	---------------------

Таблица 9.2.8 (продолжение).

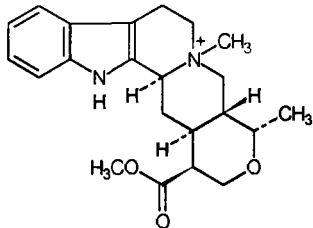
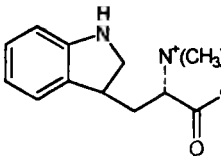
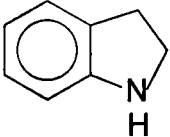
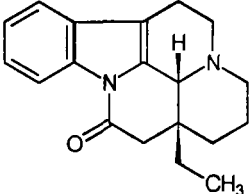
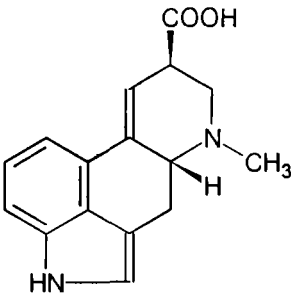
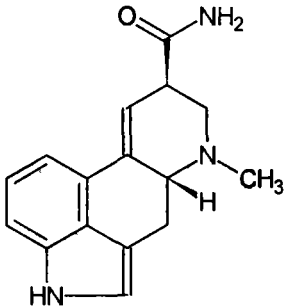
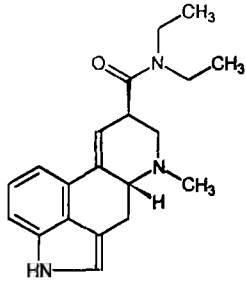
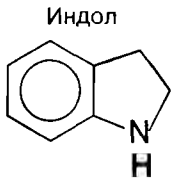
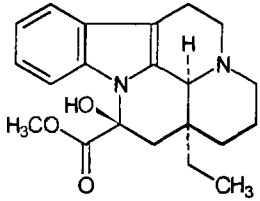
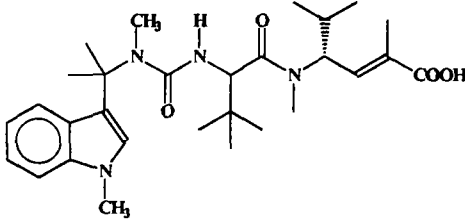
Тип гетероцикла	Представители	Природные источники
	 Мелинонин А	<i>Strychnos melinoniana</i> Bail- ot., Loganiaceae.
	 Гипафорин	Из семян <i>Erythrina ameri-</i> <i>cana</i> Mill., <i>E. Sandwicensis</i> <i>Degener</i> , <i>E. Cristagalli</i> L., <i>Abrus precatorius</i> Linn., <i>Le-</i> <i>guminosae</i> .
 Индол	 Эбурнамонин	Один из алкалоидов бар- винка, <i>Hunteria eburnea</i> <i>Pinchon</i> , Apocynaceae
	 Лизергиновая кислота	Образуется при гидроли- зе эргоалкалоидов <i>Rivca</i> <i>corymbosa</i> L. и <i>Ipomoea tri-</i> <i>color</i> Cav., Convolvulaceae.
	 Лизергамид	Синтетический

Таблица 9.2.8 (продолжение).

Тип гетероцикла	Представители	Природные источники
	 LSD	
 Индол	 Винкамин	Главный алкалоид <i>Vinca minor</i> L., <i>Aposynaceae</i>.
	 Гемиастерлин	Цитотоксический алкалоид из губок <i>Auleta</i> sp. и <i>Siphonochalina</i> spp.

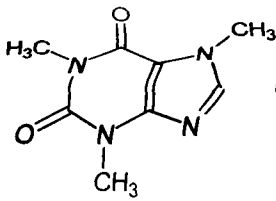
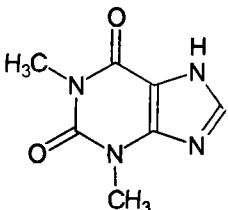
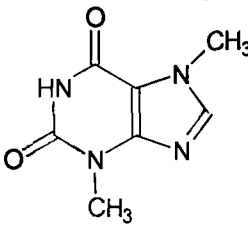
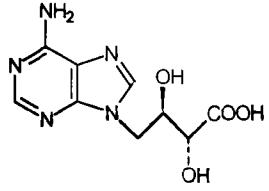
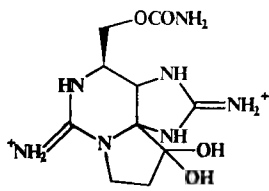
тыквенного кураре, (известные своей очень сильной ядовитостью) — активное начало боевых ядов, изготавливаемых южно-американскими индейцами из растений видов *Strychnos* и некоторых других.

Среди биологически активных индольных алкалоидов следует отметить следующие: аймалин обладает антиаритмической и антигипертензивной активностью, сосудорасширяющее действие оказывают эбурнамонин и винкамин, гармин и гармалин являются стимуляторами центральной нервной системы, ядовитые стрихнин и бруцин в определенных дозах стимулируют ЦНС, тонизируют мышцу сердца, стимулируют органы чувств, повышают чувствительность сетчатки глаза, антиишемическим эффектом (церебральным

и периферическим) обладает раубазин, резерпин используют для лечения гипертонии и как транквилизатор. Синтетическое производное лизергиновой кислоты — ее диэтиламин, сокращенно называемый LSD, обладает мощным галлюцинационным эффектом (наступает при дозе 0,002-0,01 мг/кг и длится 24 часа, летальная доза 0,2 мг/кг).

Пуриновые алкалоиды (табл. 9.2.9) широко распространены в растительном и животном мире, хотя и представлены небольшим количеством соединений, достаточно простых по структуре. Всего известно около 30 представителей этой группы алкалоидов, наиболее важными из которых являются кофеин, теofilлин и теобромин. Основными источниками их можно считать чай семейства чайных, кофе

Таблица 9.2.9.

Тип гетероцикла	Представители	Природные источники
 Пурин	 Кофеин	<i>Coffea arabica</i> L., <i>Rubiaceae</i> , <i>Thea sinensis</i> L., <i>Theaceae</i>
	 Теofilлин	<i>Thea sinensis</i> L., <i>Theaceae</i> .
	 Теобромин	<i>Theobroma cacao</i> L., <i>Sterculiaceae</i> .
	 Эритиденин	Из съедобных грибов <i>Lentinus edodes</i> Sing.
	 Сакситоксин	Из моллюсков <i>Gonyaulax</i> spp (= <i>Protogonyaulax</i>) и <i>Pyrodinium bahamense</i> var. <i>compressa</i> Производятся <i>Dinophysis fortii</i> .

семейства мареновых и какао семейства стеркуловых.

Гетероциклическое ядро этих алкалоидов обычно несильно модифицировано другими структурными фрагментами: в шестичленном цикле имеются гидроксигруппы (в соответствующей таутомерной форме) либо аминная функция, атомы азота в различной степени алкилированы, при них могут содержаться

аминокислотные и моносахаридные остатки.

Биологическая активность кофеина, теofilлина и теобромина во многом сходна и различаются они лишь акцентами. Все они в различной степени оказывают возбуждающее действие на ЦНС (особенно кофеин), усиливают сердечную деятельность, расширяют сосуды сердца и мускулатуру бронхов,

стимулируют диурез. Кофеин особенно широко применяется при лечении заболеваний, сопровождающихся угнетением ц.н.с. и сердечно-сосудистой системы, при отравлении наркотиками, при спазмах сосудов головного мозга, для повышения психической и физической работоспособности. Гетероцилической структурой пурина (в достаточно оригинальном исполнении) обладают и некоторые алкалоиды, продуцируемые морскими организмами, и также оригинально в их среде функционирующие. Сакситоксин первично синтезируется микроорганизмами динофлагеллатами, из которых они попадают в моллюски, питающиеся ими, где токсин аккумулируется, и уже эти организмы (моллюски) становятся высокотоксичными.

Алкалоиды разных гетероциклов. В эту группу алкалоидов можно объединить растительные основания

нескольких гетероцилических систем, не столь широко распространенных в природе и не имеющих широкого круга представителей с полезными свойствами. Исключением можно считать пилокарпин, давно применяющийся в качестве средства для снижения внутриглазного давления при глаукоме, а также ряд новых алкалоидов с перспективной биологической активностью (галантамин — сильный и селективный ингибитор ацетилхолинэстеразы, используемый для лечения болезни Альцгеймера в Австрии; несколько перспективных противоопухолевых алкалоидов находятся в стадии клинических испытаний (NK 109, Люотонин А). Обычно отмечают хиназолиновые, акридиновые, имидазольные, фенантрениновые, азепиновые алкалоиды и алкалоиды, содержащие гетероциклы с двумя (или более) различными гетероатомами (тиазолы, оксазолы и т.д.).

Таблица 9.2.10.

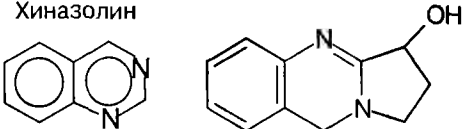
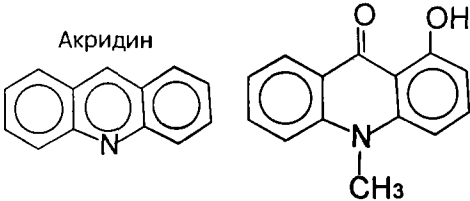
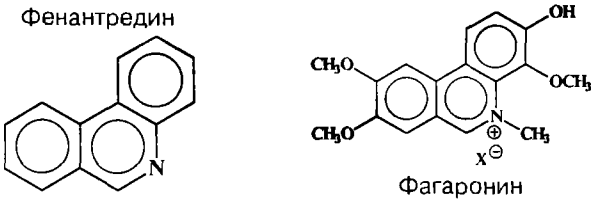
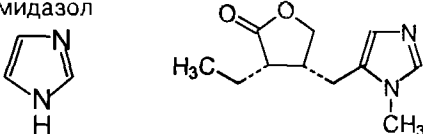
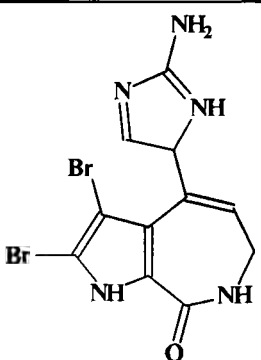
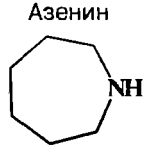
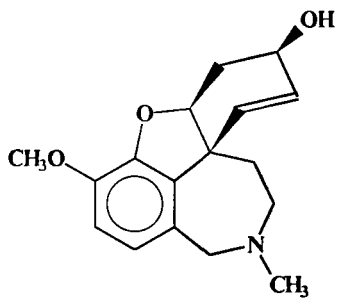
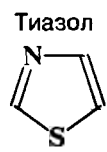
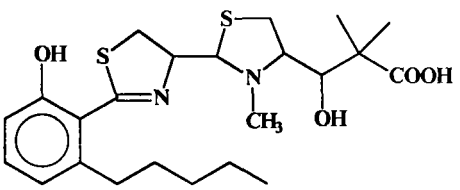
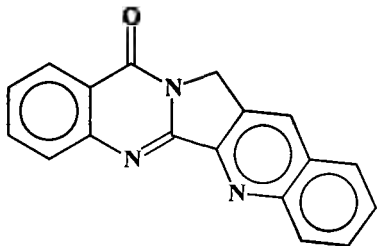
Тип гетероцикла	Представители	Природные источники
Хиназолин	 Вазизин (пеганин)	<i>Adhatoda vasica</i> ; <i>Peganum harmala</i> .
Акридин	 Рутакридон	<i>Ruta graveolens</i> .
Фенантредин	 Фагаронин	Из растения <i>Fagara xanthoxyloides</i> Lam. (Rutaceae).
Имидазол	 Пилокарпин	<i>Pilocarpus jaborandi</i> Holmes; <i>Lius Lemaric</i> .

Таблица 9.2.10 (продолжение).

Тип гетероцикла	Представители	Природные источники
	 Стивенсин	Из морских губок <i>Pseudaxinyssa cantharella</i> (Новая Каледония), <i>Teichaxinella morchella</i> (Карибское море), <i>Axinellidae</i> .
 Азенин	 (-) Галантамин	Из растений <i>Amaryllidaceae</i> . Из культуральной жидкости <i>Narcissus confusus</i> .
 Тиазол	 Агрохелин	Из морских бактерий <i>Agrobacterium sp.</i>
Хиназолин + хинолин	 Лютонин А	Из туземного лекарственного растения северо-западного Китая <i>Peganium nigellastrum</i> .

Полипептидные алкалоиды.

Сравнительно недавно (70-80-е гг. нашего столетия) была открыта группа алкалоидов, которая не может быть классифицирована по типу гетероцикла, так

как имеет в качестве основного структурного признака циклопептидный (дипептидный) фрагмент с включением бензольного кольца в этот же макроцикл, а также еще один аминокислотный

остаток в виде терминальной группы. Различаются эти соединения по способу включения бензольного фрагмента в макроцикл: либо это 1,4-замещение, либо это 1,3-замещение; по размеру макроцикла (13-, 14- и 15-членные циклы); природой аминокислотных остатков, формирующих макроцикл и терминальный фрагмент (табл. 9.2.11). Относительно аминокислот, участвующих в образовании этого класса алкалоидов, следует отметить, что это в основной массе липофильные аминокислоты (Pro, Phe, Ala, Val, Leu, Ile) и некоторое количество β -гидроксиаминокислот (β -OH-Pro, β -OH-Leu). Аминная

функция терминальной аминокислоты обычно метилирована, а иногда и карбонилирована.

Эти алкалоиды широко распространены среди растений семейства крушиновых (*Rhamnaceae*), чего нельзя сказать об алкалоидах других структурных типов. В отдельных случаях они найдены в растениях семейств *Asteraceae*, *Celastraceae*, *Euphorbiaceae*, *Menispermaceae*, *Pandaceae*, *Rubiaceae*, *Sterculiaceae*, *Urticaceae*. К настоящему моменту известно более 150 представителей пептидных алкалоидов, наиболее распространены соединения с 14-членным макроциклом.

Таблица 9.2.11.

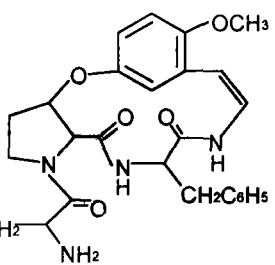
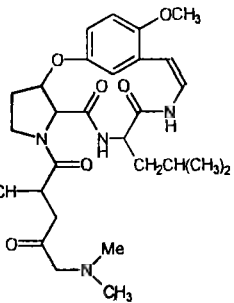
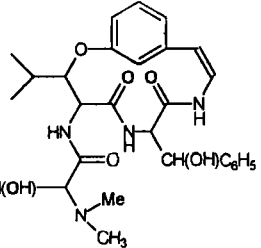
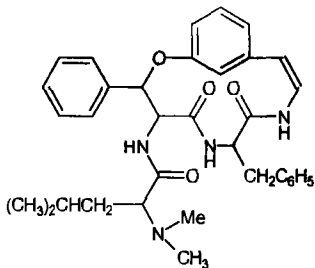
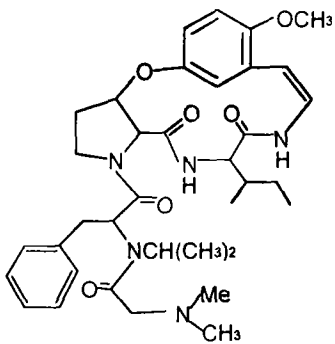
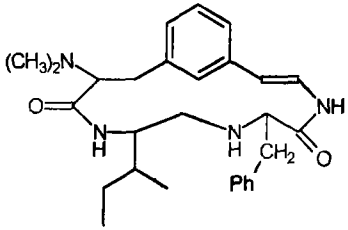
Структурный тип	Представители	Природные источники
13-членный цикл	 Нумуларина-С (CH₃)₂CHCH₂ Нумуларин-С	Из коры <i>Zizyphus nummularia</i> , <i>Rhamnaceae</i> .
Зизифина-А	 Сативанин-Н	Из коры <i>Zizyphus sativa</i> , <i>Rhamnaceae</i> .
14-членный цикл	 Скутианин-Д	Из коры <i>Scutia buxifolia</i> , <i>Rhamnaceae</i> .
Франгуланина		

Таблица 9.2.11 (продолжение).

Структурный тип	Представители	Природные источники
Интегеррина	 Дискарин-D	Из коры <i>Discaria febrifuga</i> , <i>Rhamnaceae</i> .
Амфибинина	 Лотузин-С	Из корней <i>Zizyphus lotus</i> , <i>Rhamnaceae</i> .
15-членный цикл	 Мукронин А	

В плане биологической активности этого класса алкалоидов отмечена антибактериальная активность скутианина-С — полностью ингибирует развитие *Bacillus subtilis* в концентрации 200 мкг/мл; франгуфоллина — проявляет сильный

седативный эффект в дозе 3 мг/кг; антифунгицидная активность отмечена для скутианинов.

В народной медицине растения, содержащие пептидные алкалоиды, используют для лечения диареи и дизентерии.

9.3. Протоалкалоиды

Протоалкалоиды представляют собой сравнительно немногочисленную группу растительных оснований, но ее представители достаточно известны благодаря своим практически полезным свойствам. Наиболее широко известным является эфедрин, который применяется при лечении аллергических заболеваний (бронхиальная астма, вазомоторный насморк, крапивница и др.); колхамин используется при лечении некоторых видов раковых заболеваний; колхицин — хороший супрессант.

Инсектицидной активностью обладает алкалоид красного мухомора — мускарин. Кукоамин А обнаружил гипотензивную активность и сильное селективное ингибирование трипанотионредуктазы.

Основным структурным признаком этой группы алкалоидов является экзотическая аминная функция. Даже при наличии циклических фрагментов в молекулах таких алкалоидов, атом азота остается ациклическим (табл. 9.3.1).

Таблица 9.3.1.

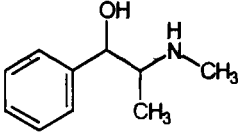
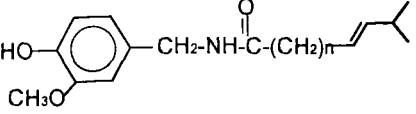
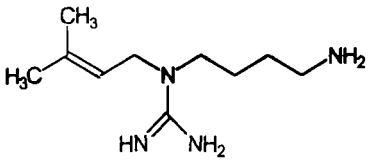
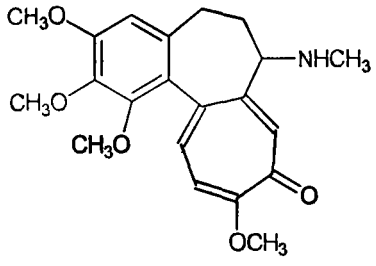
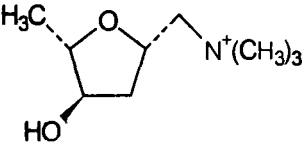
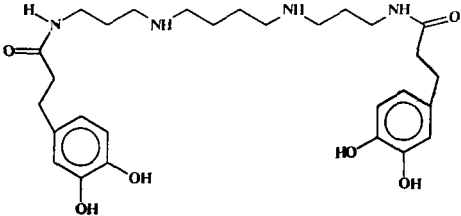
Название	Структура	Источники
Эфедрин		Содержится в <i>Ephedra vulgaris</i> , <i>E. sinica</i> Stapf, <i>E. equisetina</i> Buge, <i>Gnetaceae</i> и в др. <i>Ephedra</i> spp.
Капсаицин		<i>Capsicum</i> spp.
Сферофизин		Из сферофизы солончаковой (<i>Sphaerophysa salsula</i> Pall. D.C.), сем бобовых.
Колхамин (R=CH ₃), Колхицин (R=COCH ₃)		<i>Colchicum autumnale</i> L., <i>Liliaceae</i> .
Мускарин		Из красного мухомора (<i>Amanita muscaria</i> L. Pers., <i>Agaricaceae</i>).

Таблица 9.3.1 (продолжение).

Название	Структура	Источники
Кукоамин А (спермициновые алкалоиды)		Из корней <i>Lycium chinense</i> .

9.4. Алкалоиды разных групп

В первую очередь, следует упомянуть так называемые *псевдоалкалоиды* (табл. 9.4.1), приставка "псевдо" которых связана со спецификой их биосинтеза: он

отличается от общего алкалоидного пути и ближе к изопреноидному. Обычно их подразделяют на две подгруппы: терпеноидные и стероидные алкалоиды.

Таблица 9.4.1.

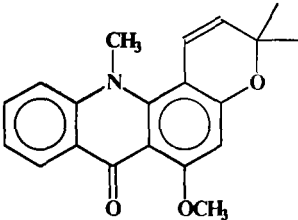
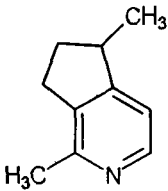
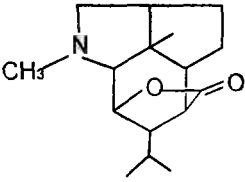
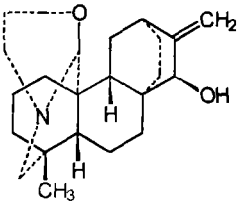
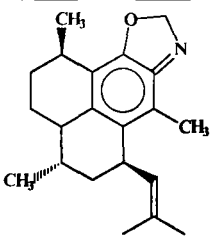
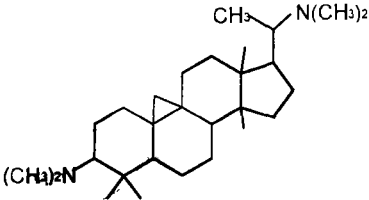
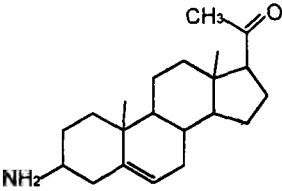
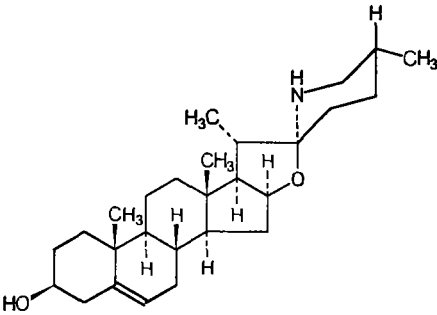
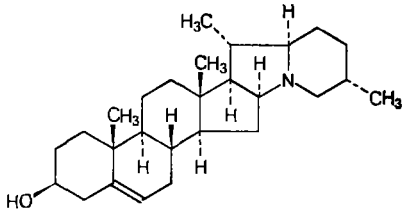
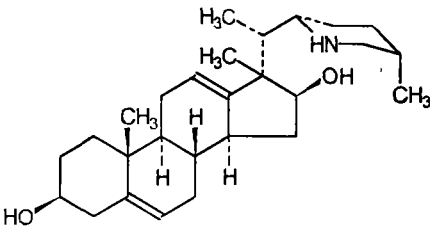
Название	Структура	Источники
Терпеновые		
Акроницин (гемитерпеноидный акридин)		Противоопухолевый алкалоид из коры <i>Acronychia baueri</i> Schott. (Rutaceae).
Актинидин (монотерпеноид)		<i>Actinidia goma</i>
Дендробин (сесквитерпеноид)		<i>Dendrobium nobile</i>
Атизин (дитерпеноид)		<i>Aconitum</i> spp.

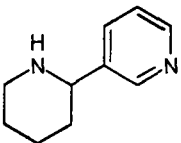
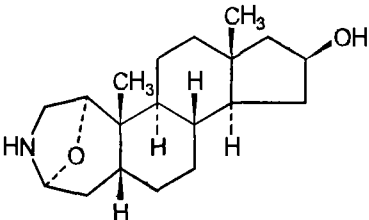
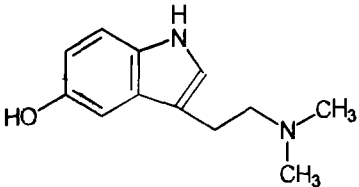
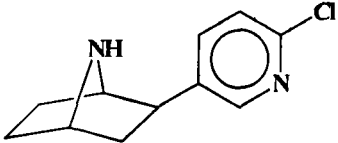
Таблица 9.4.1 (продолжение).

Название	Структура	Источники
Псевдоптероксазол (дитерпеноидный ак- сазол)		Алкалоид с обнадежи- вающей активностью про- тив микобактерий (<i>M tu- berculosis</i>) из горгониевых кораллов <i>Sendapterogorgia elisabethae</i> (Bayer).
Циклопротобуксин А (тритерпеноид)		<i>Buxus spp.</i>
Стероидные		
Холафилламин		<i>Holarrhena spp.</i>
Соласодин		<i>Solanum spp.</i>
Соланидин		<i>Veratrum lobelianum Bernh.</i>
Вералкамин		<i>Veratrum album spp., Lil- iaceae.</i>

Как уже упоминалось выше, алкалоиды очень редко встречаются в животных организмах, если не принимать во внимание их экзогенного происхождения, т.е. попадания в организм

животного с растительной пищей, человека — с лекарствами. Но исключения все-таки есть, они выполняют обычно функцию защитных ядов либо ядов нападения.

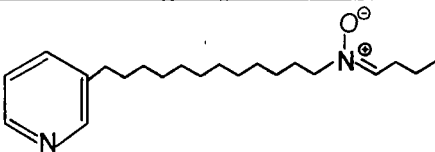
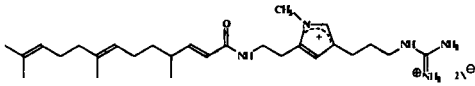
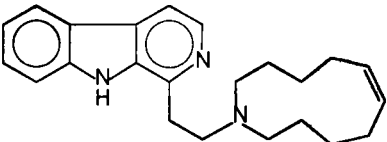
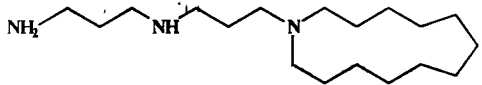
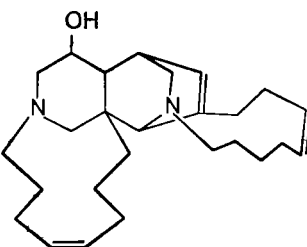
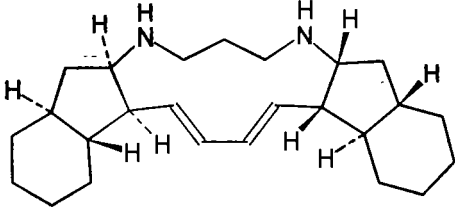
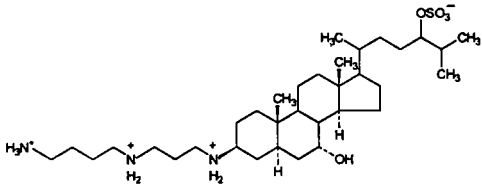
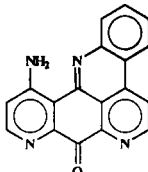
Таблица 9.4.2.

Название	Структура	Источники
Анабазин		Яд немертин (<i>Nemertini</i>) — низшие черви, обитающие преимущественно в морях (<i>Actiniidae spp.</i>).
Самандарин		Нейротоксический яд пятнистой саламандры, <i>spp. Salamandridae</i> .
Буфотенин		Яд жаб (<i>Bufo, spp. Bufonidae</i>).
(-) Эпibatидин		Из кожи ядовитой эквадорской жабы <i>Epipedobates tricolor</i> (<i>Dendrobates</i>) Неопиоидный анальгетик, в 200-500 раз более эффективный, чем морфин.

В последнее время интенсивное исследование природных соединений морских организмов принесло весомую прибыль в корзину алкалоидов. Структуры их подчасую достаточно оригинальны, но по типу гетероциклической системы они, как правило, вписываются в общую классификацию этого класса природных соединений. Пиридиновые, индольные и др. группы алкалои-

дов широко распространены в губках, водорослях, кораллах. Но наряду с традиционными алкалоидными гетероциклическими системами, в алкалоидах морских организмов появляются экзотические азотсодержащие фрагменты: как ациклические, так и макрогетероциклические (табл. 9.4.3). Подчасую и биологическая активность их не тривиальна.

Таблица 9.4.3.

Название	Структура	Источники
Криброхалинамин А		<i>Cribrochalina</i> spp. (Japan)
Стеллетазол А		Из морской губки <i>Stelletta</i> sp. Ингибирует рост бактерий <i>Escherichia coli</i> .
Манзамин С		Цитотоксический алкалоид из губки <i>Haliclona</i> spp.
Мотупорамин А		Из морской губки <i>Xestospongia exigua</i> (Kirkpatrick).
Ксектоцикламин А		<i>Xestospongia</i> spp. (Papua New Guinea).
Папуамин		Противомикробный и противогрибковый алкалоид из морских губок Папуа и Новой Гвинеи
Скваламин		В желудочном соке акулы <i>Squalus acanthias</i> .
Цистодамин		Из средиземноморской асцидии <i>Cystodytes dellechiaiei</i> . Проявляет разнообразную биологическую активность.

9.5. Химические свойства и химические модификации алкалоидов

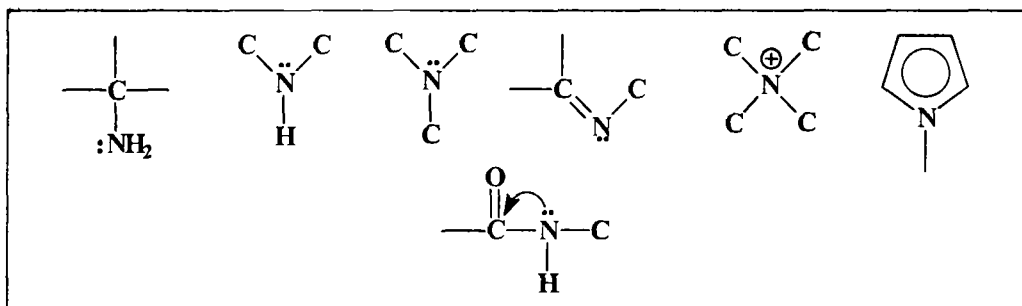
Уже при первом знакомстве с химическими структурами алкалоидов можно отметить высокую степень полифункциональности большинства из них и, можно сказать, бессистемность набора функциональных групп. Но более детальный анализ показывает, что в общем-то, определенный порядок здесь существует. Исходя из функционального состава молекул алкалоидов, можно выделить реакции общего характера для всех (или почти всех) алкалоидов и реакции частного характера, обусловленные "персональной" химической структурой.

К реакциям общего характера следует отнести те реакции, которые обусловлены присутствием основного атома азота во всех соединениях этого природного класса органических веществ. Исключением являются лишь некоторые представители индольных алкалоидов по причине делокализации и включения неподеленной пары электронов атома азота этого гетероцикла в ароматическую π -систему (аймалин), а также алкалоиды, атом азота которых

находится в тетраалкиламмонийном состоянии (мускарин, берберин) и, следовательно, вообще не имеют избыточных электронных пар: ни делокализованных, ни типа НЭП (в спектроскопии и в квантовой химии их обычно обозначают как p -уровни). Понижена основность атомов азота и по соседству с карбонильной группой: фактически это уже амидная функция (пуриновые алкалоиды). Некоторые алкалоиды тыквенного курае в своей молекулярной структуре сочетают оба типа неосновных атомов азота (мелинонин А).

При анализе химических возможностей алкалоидов также необходимо учитывать и степень замещенности атома азота: они могут быть первичными (изредка), вторичными (часто) и третичными (самый распространенный вариант). Суммируя все вышесказанное о валентном состоянии атома азота в молекулах алкалоидов, химические свойства последних, обусловленные азотистой функцией, могут быть определены набором следующих главных структурных фрагментов (*схема 9.5.1*).

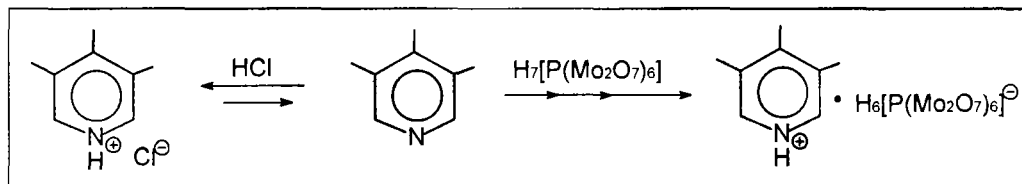
Схема 9.5.1



Какие же это реакции? Во-первых, это реакции солеобразования с различными кислотами, которые в зависимости от вида кислоты могут образовывать либо соли с хорошей растворимостью в воде (хлориды, ацетаты), что и используется для извлечения алкалоидов из растений, либо окрашенные

соли различной степени растворимости с такими кислотами, как фосфор-молибденовая, фосфор-вольфрамовая, кремне-вольфрамовая. Последний тип солеобразования входит в группу так называемых обще-алкалоидных реакций, используемых для открытия алкалоидов в растениях, в препаратах, в растворах (*схема 9.5.2*).

Схема 9.5.2

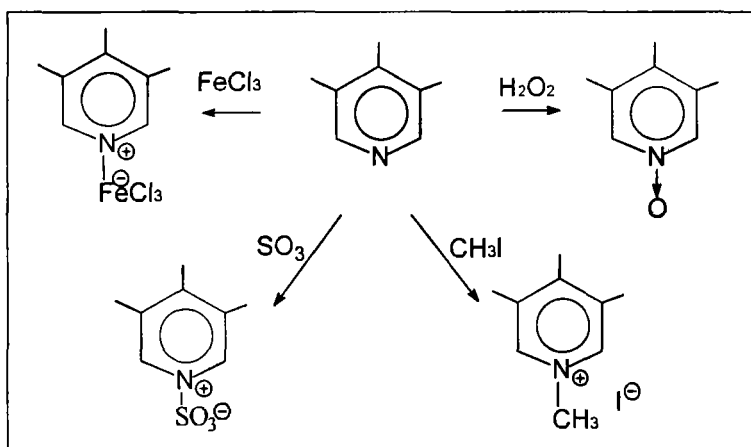


К реакциям общего характера алкалоидов можно, очевидно, отнести все характерные свойства аминов вне зависимости от типа гетероцикла. К такому можно отнести взаимодействие их кислотами Льюиса, комплексообразование с молекулярным йодом

и серным ангидридом, N-алкилирование галогенпроизводными, образование N-оксидов при действии перекисных реагентов (схема 9.5.3).

Для алкалоидов с первичной и вторичной аминной функцией следует не забывать их отношения к азотистой

Схема 9.5.3



кислоте, для соединений с пиррольным фрагментом — N-H-кислотные свойства, способность всех азотистых функций (кроме тетраалкиламмонийной) менять свое валентное состояние реакциями алкилирования-ацилирования. Если третичные амины с перекисью водорода образуют N-оксиды, то вторичные амины (при наличии соответствующего катализа) — нитроксильные радикалы (схема 9.5.4).

Реакции частного типа могут быть определены теоретическим анализом и экспериментально для каждого конкретного алкалоида, при этом многие из них предоставляют богатую гамму химических возможностей. Например, если мы исследуем возможности

хинина в реакции с хлороводородом, то обнаружим, что взаимодействие их возможно по четырем различным центрам молекулы алкалоида: солеобразование по хинолиновому азоту, солеобразование по хинуклидиновому азоту, присоединение по олефиновому фрагменту, замещение спиртового гидроксила. Теоретически мы можем ожидать образования 15-ти различных продуктов в этой реакции (схема 9.5.5).

Следует заметить, что некоторые алкалоиды, при наличии уникального физиологического воздействия на организм человека, в то же время обладают побочным, очень нежелательным наркотическим эффектом, по-своему тоже уникальным. В связи с этим,

Схема 9.5.4

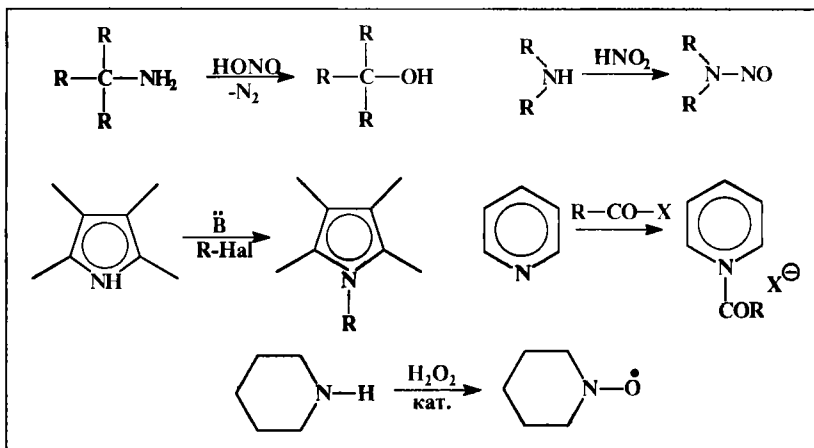


Схема 9.5.5

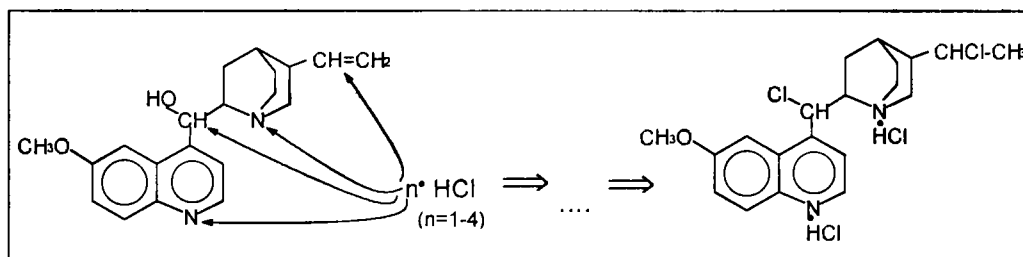


Схема 9.5.6

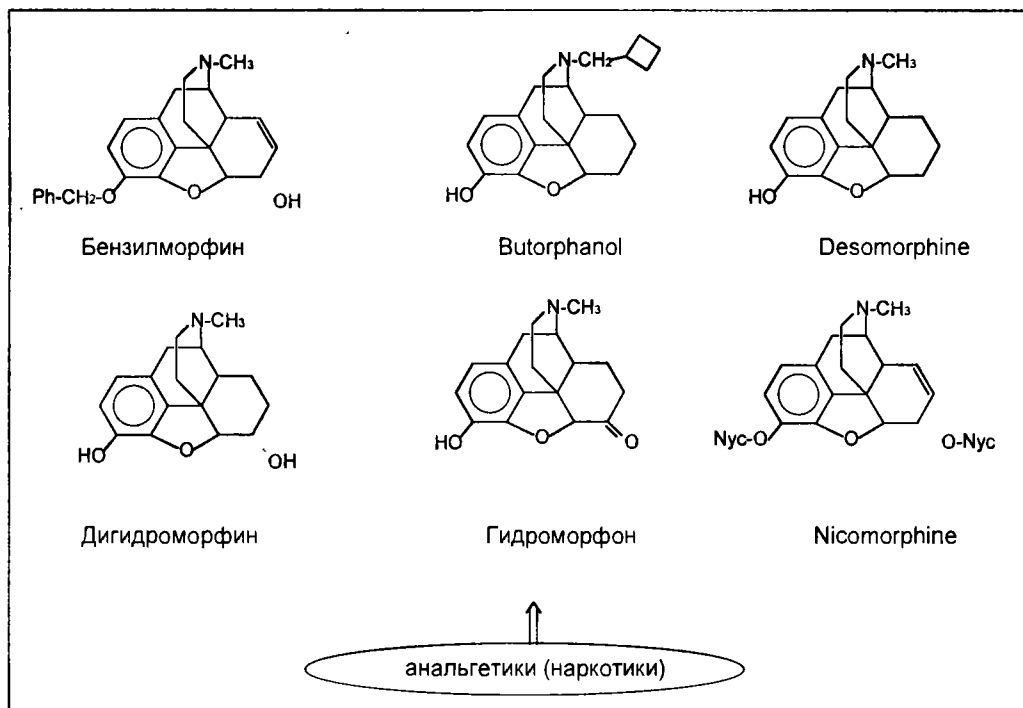
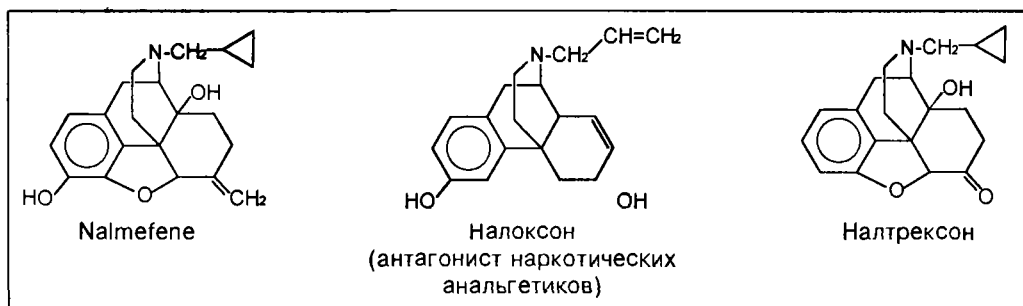


Схема 9.5.7



исследователи пошли по пути химической модификации этих веществ с надеждой получить такие их производные, которые оставались бы при своем основном физиологическом действии и лишались бы нежелательных побочных.

Так, было синтезировано немало достаточно эффективных производных морфина, в молекуле которого проведены достаточно простые преобразования: гидрирование двойной связи, окисление спиртовой функции до кетонной, полное восстановление циклогексенольного фрагмента, этерификация спиртового и фенольного

гидроксильных, переалкилирование атома азота (схема 9.5.6).

Продукты, полученные в результате всех этих химических модификаций морфина, как правило, сохраняли свой и анальгетический, и наркотический эффекты, т.е. желаемое не было достигнуто. В тоже время, введение ненасыщенных и псевдо-ненасыщенных функций к атому азота привело к достаточно кардинальному изменению активности морфиновых производных: полученные производные этого типа являлись уже антагонистами наркотиков, т.е. блокаторами опиоидных рецепторов (схема 9.5.7).

9.6. Аминокислоты и биосинтез алкалоидов

Среди всех классов природных соединений класс алкалоидов — один из наиболее многочисленных, а по структурному разнообразию они, бесспорно, являются лидерами в живом мире. Отсюда, наверное, и вытекает тот факт, что пути биосинтеза этих соединений весьма разнообразны, они не имеют единого предшественника, ключевого соединения, основного типа реакций. Но все-таки, кое-какой порядок здесь есть и можно выделить важнейшие реакции, характерные для биосинтеза алкалоидов и классы стартовых соединений, вовлекаемых в эти превращения. Следует сразу же отметить, что алкалоиды далее всех других природных классов отстоят на биосинтетическом пути от начальных биосинтетических реакций, от начальных биосинтетических

продуктов — от продуктов фотосинтеза. Так вот, основными предшественниками всех алкалоидов являются аминокислоты — как правило, протеиногенные (исключением является антраниловая кислота), причем сравнительно небольшой набор их. Эта тесная связь аминокислот и алкалоидов позволила выделить и соответствующую классификацию последних — биохимическую классификацию (табл. 9.6.1).

К характерным реакциям, часто повторяющимся при биосинтезе самых различных алкалоидов, следует отнести: а) образование Шиффовых оснований, б) реакцию Манниха, в) окислительное сочетание фенолов. Характерными соединениями, вовлекаемыми в этот биосинтез, в первую очередь, являются аминокислоты; в качестве

Таблица 9.6.1.

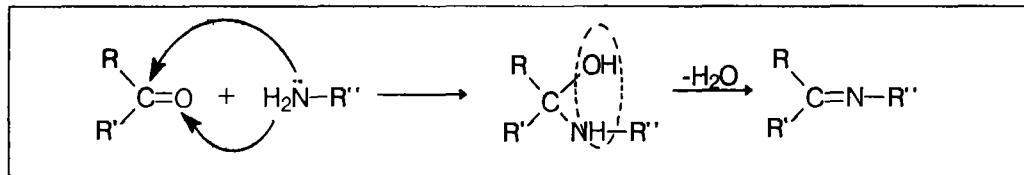
Аминокислота	Соответствующие алкалоиды
L-Орнитин	Пирролидины, тропановые алкалоиды, пирролизидины
L-Аспарагиновая кислота	Пиридины, изохинуклидины
L-Лизин	Пиперидины, хинолизидины
L-Фенилаланин	Эфедрин Участвует совместно с другими аминокислотами для ввода ароматической цикла в молекулу алкалоида. К примеру, это бензилизохинолины
L-Тирозин	Изохинолины, бензилизохинолины, беталаины, циклопептидные алкалоиды
L-Триптофан	Протоалкалоиды, эрголиновые алкалоиды, индольные алкалоиды
L-Гистидин	Эрготиопеин
Антраниловая кислота (о-аминобензойная кислота)	Протоалкалоиды, хинолины, хиназолины

вспомогательных — первичные продукты фотосинтеза (фосфат глицерала), первичные продукты мевалонового пути (геранилпирофосфат, изопентилпирофосфат) и др.

Характерные реакции биосинтеза алкалоидов. Образование оснований Шиффа (называемых также азометинами) легко проходит, часто при

обычных условиях и без привлечения какого-либо катализа, при взаимодействии первичных аминов с альдегидами и кетонами. В случае биосинтеза алкалоидов эта реакция реализуется как внутримолекулярно, формируя азотистый гетероцикл, так и межмолекулярно, увеличивая углерод-азотистую цепочку (схема 9.6.1).

Схема 9.6.1

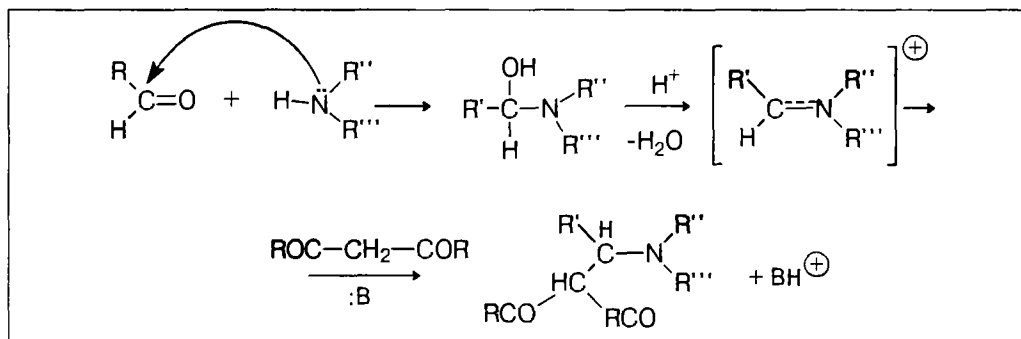


В реакцию Манниха вовлекается три компонента: карбонильное соединение (альдегид или тиоэфир типа K-S-CoA), первичный или вторичный амин, а также соединение, генерирующее карбанион отщеплением протона от C-H кислот (ацетоуксусный или малоновый эфир в классическом варианте). Реакция может также реализовываться как

внутримолекулярно, так и межмолекулярно (схема 9.6.2).

Реакция окислительного сочетания фенолов важна в биосинтезе широкого круга природных соединений, но первостепенное значение имеет при биосинтезе алкалоидов с ароматическими циклами. Эта реакция приводит к образованию новых углерод-углеродных

Схема 9.6.2



связей и полициклических систем разного типа, включая гетероциклы, отличные от азотистых. Фенолы при действии ферментов, катализирующих радикальное окисление, образуют нестабильные феноксильные радикалы, неспаренный электрон которых делокализован по бензольному кольцу и имеет максимальную плотность в орто- и пароположениях по отношению к кислородному заместителю. Два таких радикала димеризуются по месту максимальной плотности неспаренного электрона, образуя дифенильные производные, где кислородные функции располагаются

относительно новой С-С связи в положениях орто-пара (наиболее распространенный вариант), орто-орто и пара-пара; возможно также образование и С-О связи. Последующими этапами окисления и конденсации димеры диеноновой структуры переходят в конденсированные ароматические и гетероциклические системы (схема 9.6.3).

Слабым местом этой схемы является радикальная природа образующихся частиц: во-первых, необходимо столкновение двух короткоживущих частиц (радикалов) для образования новой С-С связи, однако вероятность

Схема 9.6.3

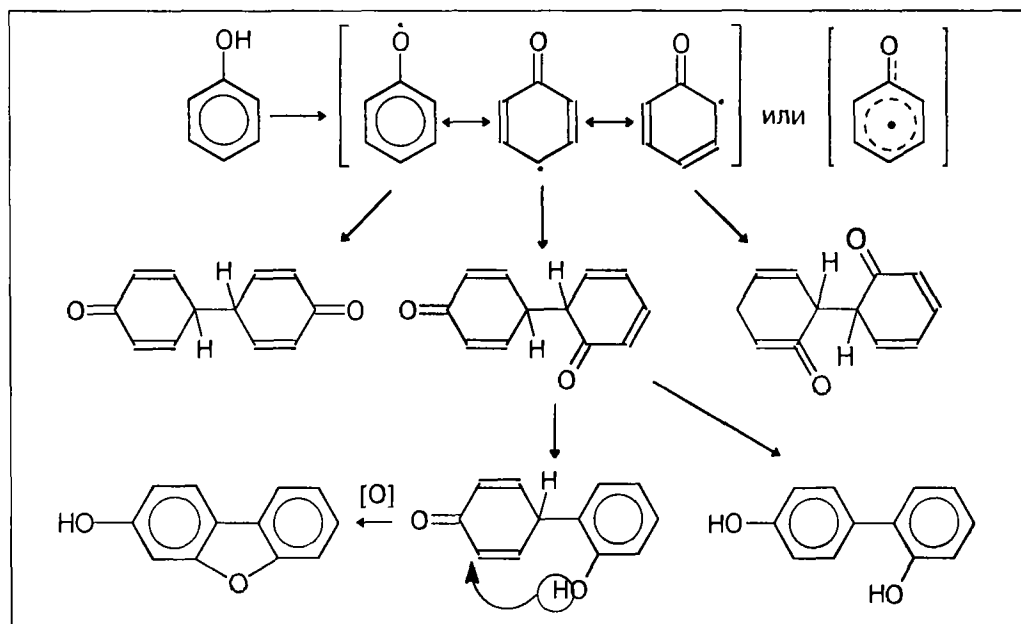
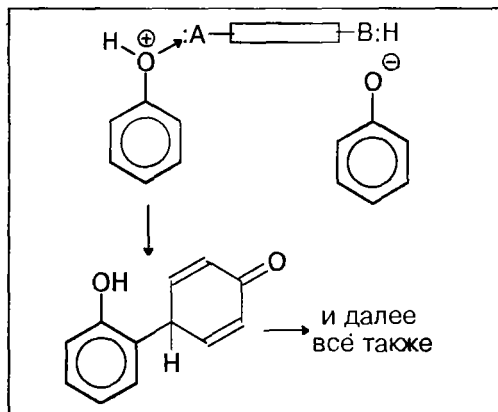


Схема 9.6.4

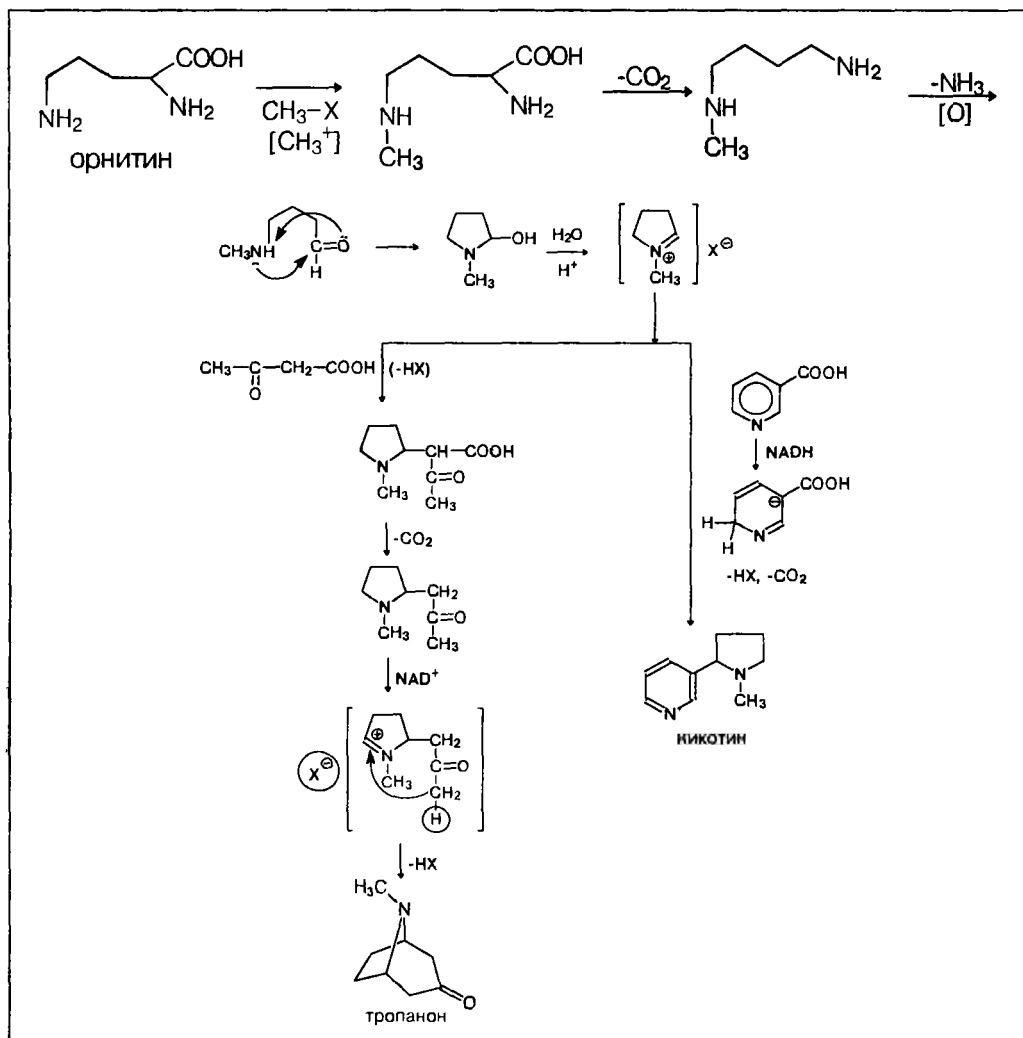


такого процесса невелика; во-вторых, радикалы могут (и будут) включаться в различные побочные процессы.

Более селективным кажется кислотно-основной ферментативный катализ (такой распространенный в химии *in vivo*), который активирует одну молекулу фенола как электрофильную, другую — как нуклеофильную. Далее все идет по классической схеме электрофильного замещения в ароматическом ряду, к которому даже нейтральные фенолы весьма склонны (схема 9.6.4).

Судя по разнообразию алкалоидов, для последующих функционализаций

Схема 9.6.5



гетероциклического скелета в биосинтез включается, наверное, весь арсенал органических реакций *in vivo*: декарбоксилирование, окислительное дезаминирование, альдольная конденсация, N-O-C-алкилирование, окисление и восстановление, различные изомеризации.

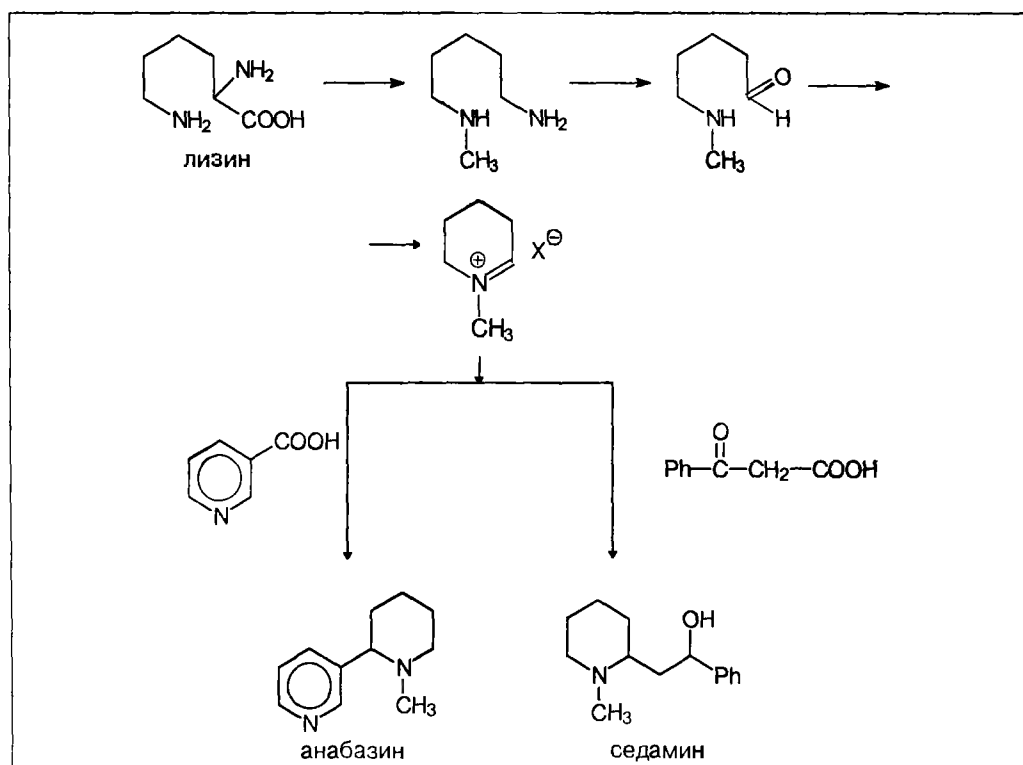
Поскольку каждая группа алкалоидов (согласно их химической классификации) имеет свой собственный путь биосинтеза, да еще с разветвлениями по индивидуальным соединениям, мы ограничимся анализом лишь наиболее типичных схем их образования.

В биосинтезе пирролидиновых алкалоидов исходная аминокислота орнитин последовательно подвергается реакциям N-метилирования, декарбоксилирования, окислительного

дезаминирования, внутримолекулярной циклизации. Результатом этой серии превращений (но не конечным продуктом) является соль N-метилпирролиния, которая может присоединять по активированной азометиновой связи генерируемые *in situ* карбанионы (схема 9.6.5). Если в качестве про-карбаниона выступает ацетоуксусная кислота, то через ряд стадий образуется тропановая система, используя никотиновую кислоту — приходим к никотину.

Биосинтез пиперидиновых и пиридиновых алкалоидов. Пиперидиновый цикл большинства алкалоидов, его содержащих, формируется из аминокислоты лизина по схеме, аналогичной превращению орнитина в пирролидины (схема 9.6.6).

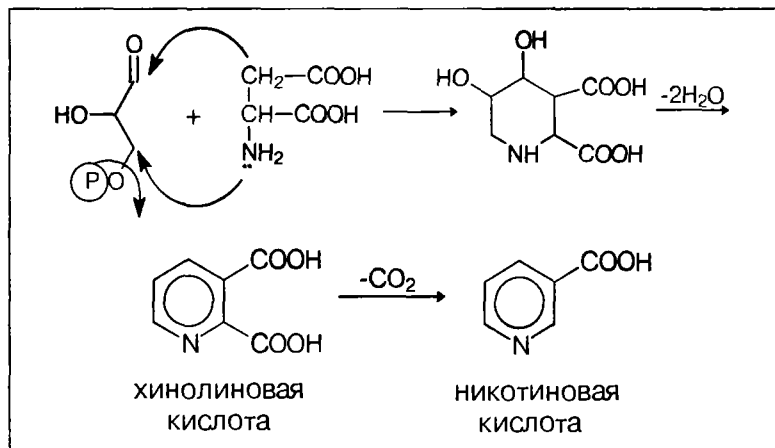
Схема 9.6.6



Алкалоиды, содержащие пиридиновое кольцо, как правило, получают его через никотиновую кислоту, как мы это уже видели из схемы образования никотина. Сама же никотиновая кислота

в качестве ключевого предшественника имеет аспарагиновую кислоту, которая, конденсируясь с 3-фосфат-глицералем, образует пиперидиновую дигидроксидикарбоновую кислоту. Ее де-

Схема 9.6.7

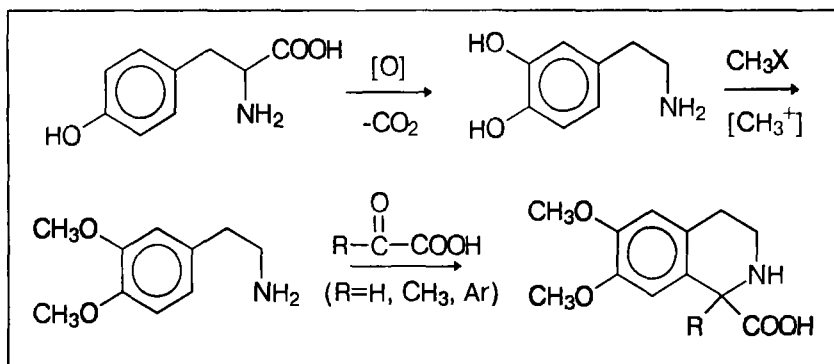


гидратация приводит к хинолиновой кислоте, а декарбоксилирование последней — к никотиновой кислоте (схема 9.6.7).

Биосинтез изохинолиновых алкалоидов. Исходной аминокислотой для биосинтеза этого класса алкалоидов служит тирозин. Поэтапно этот биосинтетический путь выглядит так: сначала молекула тирозина гидроксилируется в бензольное кольцо, потом декарбоксилируется, на следующей стадии происходит замыкание гетероцикла с участием какого-либо другого соединения,

имеющего карбонильную группу: обычно это кето- или альдокислоты (пировиноградная, глиоксильная, диоксифенилпировиноградная кислоты). Настоящая циклизация представляет собой вариант реакции Манниха. Фенольные гидроксилы при этом обычно метилируются (скорее всего, с целью их защиты), потом эта защита снимается, но опять же не всегда: орто-диметоксильный фрагмент в молекулах изохинолиновых алкалоидов — явление нередкое (схема 9.6.8).

Схема 9.6.8

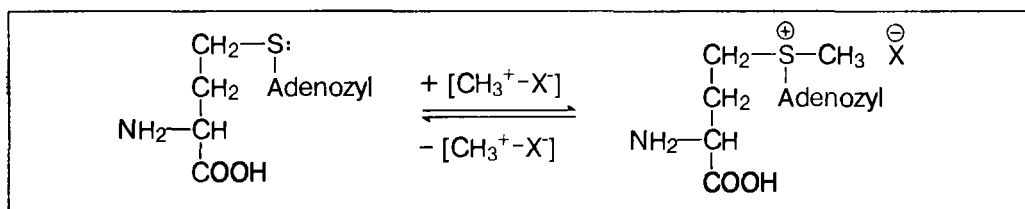


Таким образом получают анхалонин, пеллотин и пейоксильная кислота являющаяся предшественником алкалоидов кактуса "пейот" (схема 9.6.9).

Но конечно же, наиболее интересен вариант этого биосинтетического пути,

ведущего к морфиновым алкалоидам, который протекает с участием 3,4-дигидроксифенилпировиноградной кислоты в качестве второй (карбонильной) компоненты, также образующейся из тирозина. В результате циклизации по Манниху образуется бензилизохинолиновое

Схема 9.6.11



эфира, которая при поведении *in vitro* требует жестких условий. В случае же процесса *in vivo* она выполняется легко по причине участия в качестве главного реагента молекулы S-аденозилгомоцистеина, обладающей высоким сродством к карбкатионам. S-аденозилгомоцистеин присоединяет по неподеленной электронной паре атома серы метил-катион от субстрата, превращаясь таким способом в S-аденозилметионин, который является метилирующим агентом. Таким образом, эти два соединения образуют метилирующую-диметилирующую пару по механизму карбкатионного переноса (схема 9.6.11).

Алкалоиды смешанного пути биосинтеза на основе триптофана (эрг-алкалоиды и сложные индольные алкалоиды). Необходимо отметить, что при

синтезе многих классов соединений Природа нередко использует несколько биосинтетических путей. Точнее, в биосинтез одного соединения (или группы родственных соединений) включается несколько (как правило, два) ключевых соединений. Примером тому может служить синтез эрголиновых алкалоидов спорыньи, начальной стадией которого является реакция 2-изопентилпирофосфата (мевалонный путь биосинтеза) с триптофаном (аминокислотный путь биосинтеза). На этой стадии диметилаллильный катион, скорее всего, частично еще связанный с пирофосфатной группой, осуществляет электрофильное замещение по бензольному циклу триптофана. Конечный продукт последующих циклизаций и функционализаций — лизергиновая кислота (схема 9.6.12).

Схема 9.6.12

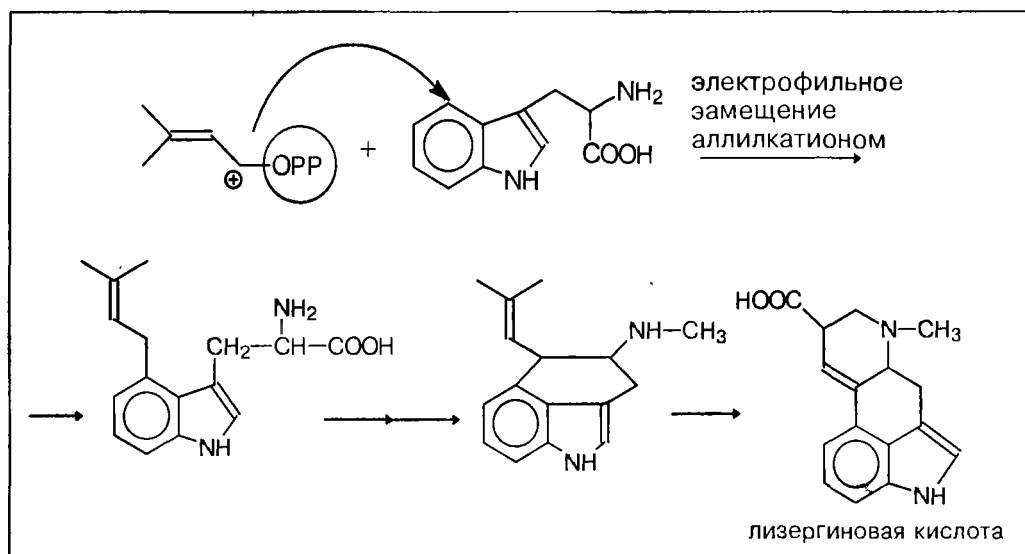
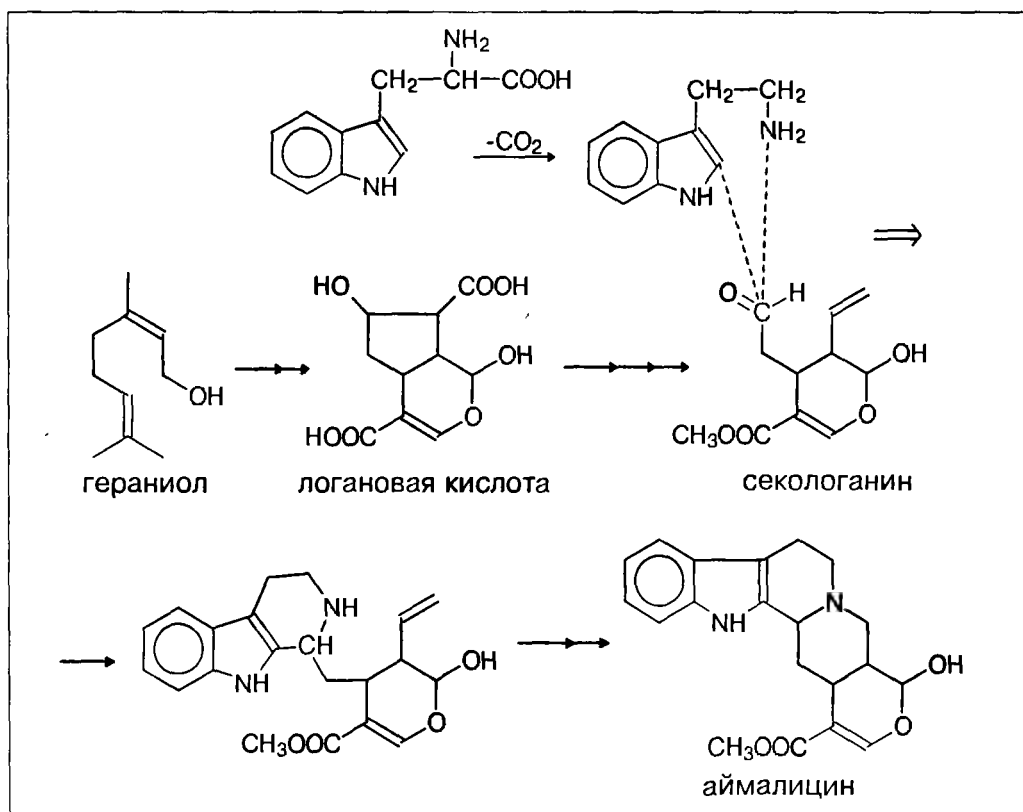


Схема 9.6.13



По такому же смешанному пути биосинтеза идет образование некоторых сложных индольных алкалоидов, на начальной стадии которого триптофан

реагирует с метаболитом гераниола — секологанином по типу реакции Манниха, т.к. последний имеет необходимую для этого альдегидную группу (схема 9.6.13).

9.7. Порфирины

Этот класс соединений имеет достаточно оснований, чтобы рассматриваться рядом (но не вместе) с алкалоидами: они также являются производными азотистых гетероциклов (пиррола), их биосинтез также начинается с α -L-аминокислот. Но в отличие от алкалоидов, этот класс соединений не обладает свойствами оснований в силу того, что они являются производными пиррола, который, как известно, скорее кислота (N-H кислота), чем основание. Во-вторых, порфирины и родственные им тетрапиррольные соединения не так уж разнообразны по указанной

выше причине: только один гетероцикл — пиррол участвует в формировании этих веществ. В третьих, по биологической значимости эти соединения, конечно же, превосходят алкалоиды: гемоглобин, хлорофилл, билирубин не нуждаются в рекламе.

При конденсации молекул пиррола через метиновый мостик могут образовываться как линейные, так и циклические тетрапиррольные соединения. Кроме того, линейные соединения такого качественного состава могут содержать и меньшее количество пиррольных фрагментов. Поэтому, в какой

Таблица 9.7.1.

Название	Структура	Источники
2-ацетилпиррол		Широко распространен
Верукарин-Е		<i>Myrothecium verrucaria</i>
Метилловый эфир 4-метилпиррол-2- карбоновой кислоты		Феромон муравьев <i>Atta taxana</i>
Пиолтеорин		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

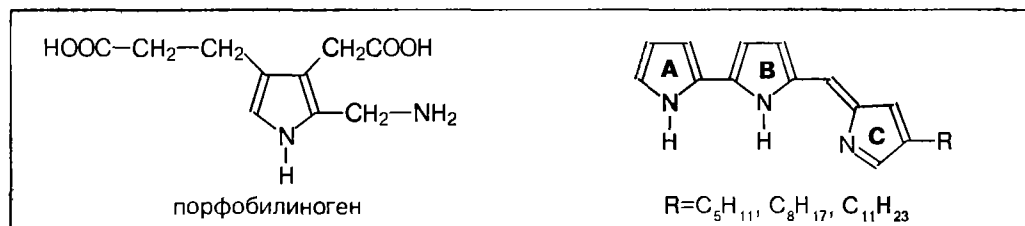
то мере, здесь уместна речь вообще о природных производных пиррола как самостоятельной ветви природных азотистых гетероциклов.

Монопиррольные соединения широко распространены в природных источниках, но обычно содержатся в следовых количествах. Они найдены в микроорганизмах, растениях и высших организмах, многие из них обладают свойствами

антибиотиков, некоторые являются феромонами. Например, 2-ацетилпиррол найден в листьях табака и чая, в бобах кофе и какао и т.д. (табл. 9.7.1).

Самым важным природным монопирролом считается порфобилиноген — биосинтетический предшественник класса порфиринов и родственных им соединений. Впервые выделен в 1952 году из мочи больного острой порфирией.

Схема 9.7.1



Значимой является группа соединений под общим названием продигиозинов — соединений оранжево-красной окраски с пиррол-дипиррилметеновым скелетом, обладающих антибактериальной

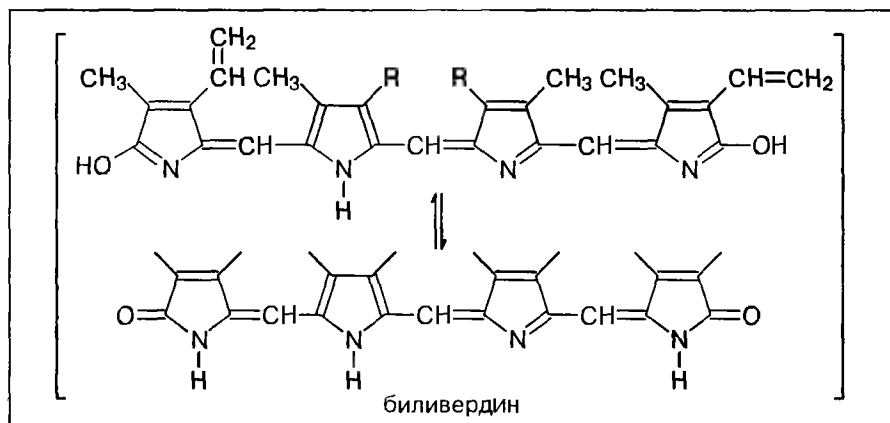
и противогрибковой активностью. Большинство найденных в природе продигиозинов различаются между собой лишь одним радикалом в пиррольном ядре С. Имеются и некоторые

другие вариации с положением и количеством заместителей (схема 9.7.1).

Тетрапирролы с открытой цепью всегда образуются в организме человека, но при этом остаются балластными веществами, тогда как в жизнедеятельности некоторых низших животных, водорослей и растений играют

важную роль. Характерным свойством этих соединений является их окраска. По этому признаку (и, соответственно, по структуре) их можно разделить на две группы: соединения с полностью сопряженной системой биливердина и соединения с частично сопряженной системой билирубина (схема 9.7.2).

Схема 9.7.2



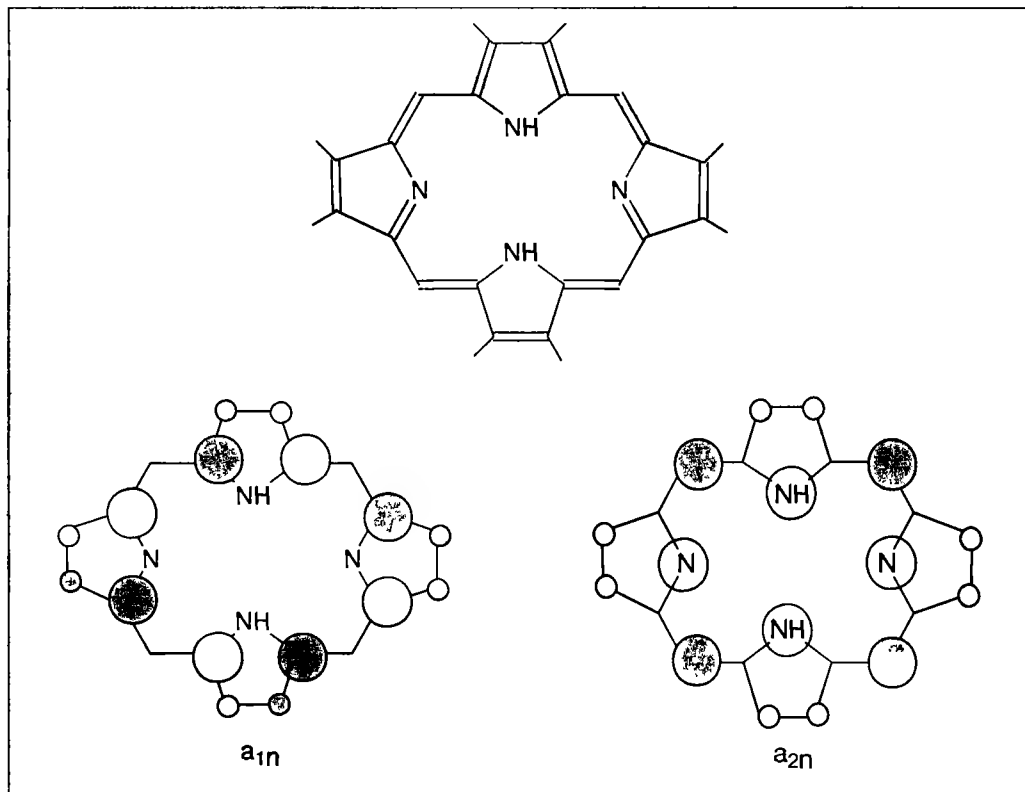
Так как биливердин имеет большую, чем билирубин π -систему сопряжения, он и окрашен глубже — это сине-зеленый пигмент водорослей, где он участвует в процессе фотосинтеза. В организме здорового человека биливердин не содержится, но при некоторых заболеваниях печени и почек он регулярно сопутствует билирубину. Билирубин имеет вдвое меньшую π -сопряженную систему, в связи с чем имеет желто-оранжевую окраску, соответствующую более коротковолновому электронному переходу. Он образуется в организме человека при расщеплении гема гемоглобина и является пигментом желчи — содержится в желчных камнях. При некоторых заболеваниях количество билирубина возрастает и он, накапливаясь, вызывает пожелтение кожи и белков глаз (желтуха).

Венцом тетрапиррольной природной химии является система порфина. Ядро молекулярной структуры этого класса соединений построено из четырех пиррольных циклов связанных между собой метиновыми мостиками,

образуя таким образом единую макроциклическую систему. Порфиновый цикл с различными заместителями (метил-, винил-, карбоксил-) и некоторыми вариациями в строении самого макроцикла (частичное гидрирование пиррольных фрагментов) под общим названием порфирины, комплексуясь с ионами некоторых металлов, лежит в основе таких важных физиологически активных соединений, как гемоглобины и хлорофиллы.

Структура порфиринов характеризуется двумя основными особенностями. Во-первых, это макро-ароматическая система, т.е. это плоская циклическая сопряженная π -система с количеством π -электронов, соответствующем правилу Хюккеля — 26 π -электронов при $p=6$. Квантово-химическими и фотоэлектронными исследованиями показано, что электроны верхних занятых уровней (два вырожденных) располагаются по "внутреннему" циклу порфириновой системы (схема 9.7.3). Кстати, если учитывать делокализацию электронов только по этому "внутреннему" циклу, то

Схема 9.7.3

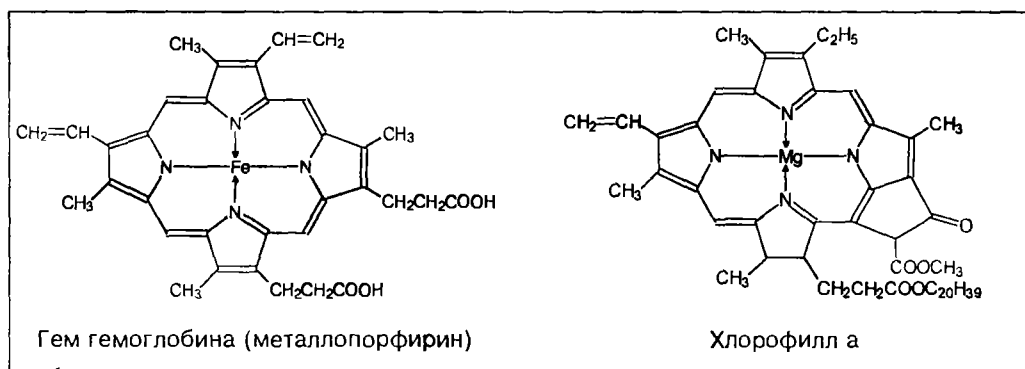


обнаруживается его независимая ароматичность по Хюккелю (этот цикл имеет 18 π -электронов), что особенно важно для частично гидрированных порфириновых систем некоторых хлорофиллов. Развитая π -система и наличие в ней гетероатомов делает молекулы порфиринов склонными к различным по энергии электронным переходам: они поглощают ультрафиолетовый и видимый свет, другими словами — это окрашенные вещества. Свободные порфирины обычно имеют ярко-красный цвет, их электронный спектр поглощения содержит наибольшее по интенсивности поглощение на границе видимого и ультрафиолетового излучения ($\lambda \approx 400$ нм) — так называемая полоса Сорета и серию более слабых полос в видимой области спектра ($\lambda = 500-650$ нм) — спутанные полосы.

Вторая структурная особенность порфиринов обусловлена характером

расположения атомов азота гетероциклических фрагментов: четыре атома азота расположены в одной плоскости (внутри макроцикла), образуя как бы полость, внутри которой могут осуществляться химические реакции. А реакции, которые могут проходить в этой полости, определяются валентным состоянием атомов азота, два из которых образуют N-H-кислотные фрагменты, а два других имеют пиридиновую конфигурацию, т.е. центры оснований. В связи с этим, кислые пиррольные атомы водорода могут замещаться на атомы металлов, что особенно выгодно в случае металлов-комплексобразователей, образующих в дополнение к ионным связям донорно-акцепторные за счет взаимодействия своих вакантных орбиталей с неподеленными электронными парами пиридиновых азотов. Такие комплексы под названием металлопорфиринов входят в состав гемоглобина,

Схема 9.7.4



миоглобина и цитохромов (железо-порфирины), а также образуют хлорофиллы (магний-порфирины), как это показано на *схеме 9.7.4*.

Гемоглобин и миоглобин — комплексы железопорфиринов с белками, выполняющие функцию фиксации и транспорта молекулярного кислорода в организмах животных. Цитохромы, имеющие аналогичную принципиальную структуру, выполняющие роль переносчика электрона в схемах фотосинтеза, дыхания, окислительного фосфорилирования и др. окислительно-восстановительных реакциях, найдены у всех животных, растений и микроорганизмов. Хлорофиллы — главные участники процессов фотосинтеза — содержатся в высших растениях, водорослях и фотосинтезирующих бактериях.

Если гемоглобин и миоглобин — это единоличные представители, участвующие в процессе O_2 -поглощения, то цитохромы и хлорофиллы представлены несколькими десятками соединений каждой группы. Цитохромы варьируются в незначительной степени от строения порфиринового цикла и в большей степени — от полипептидного окружения (от их количества, строения и способа связывания с гемом — ковалентное или нековалентное). Хлорофиллы различаются между собой степенью гидрирования порфиринового цикла и набором заместителей при нем.

Важной химической особенностью металло-порфириновых комплексов

является их способность к дополнительному комплексообразованию, т.е. к повышению координационного числа атома металла: в основном, это относится к железо-порфиринам. Богатая электронно-орбитальными вакансиями валентная оболочка атома железа позволяет ему, в дополнение к четырем связям с атомами азота плоско-квадратной конфигурации, образовывать еще две в направлении оси, перпендикулярной к плоскости порфириновой системы, образуя таким образом бипирамидальный комплекс. Этими дополнительными лигандами обычно бывают фрагменты полипептидных цепочек (чаще — имидазольный цикл гистидина, иногда — сульфидная сера метионина) с одной стороны и малые молекулы нуклеофильного характера (H_2O , O_2 , CN^- , CO , N_3^- и др.) с другой стороны плоско-квадратного фрагмента.

Очень близки к порфиринам по структуре гетероцикла природные соединения *коррины* (коррииноиды). В отличие от порфирина, корриновый цикл имеет на одно метиновое звено меньше, что довольно существенно отражается на его π -электронной структуре: в молекуле отсутствует циклическая делокализация — следовательно, она уже не ароматична. Но корриновый цикл сохраняет способность атомов азота образовывать хелатные комплексы металлов (с d-элементами), очень сходные с металло-порфиринами, которые также способны переходить из плоско-квадратных

Схема 9.7.5

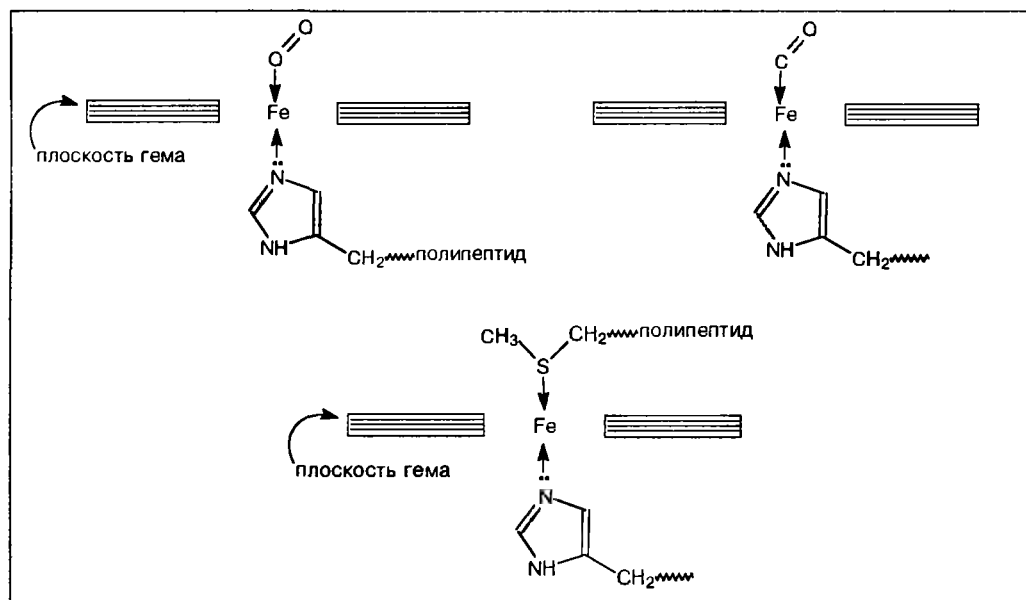
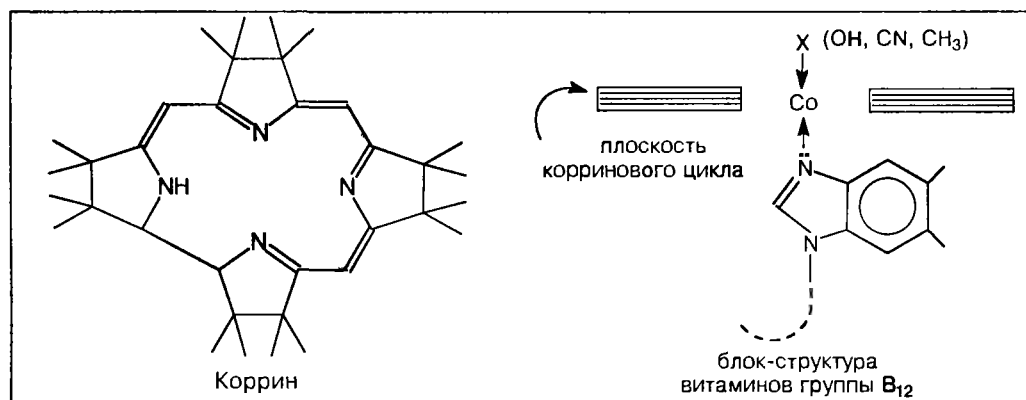


Схема 9.7.6



в бипирамидальные. Ярким примером последних является витамин B₁₂, в молекуле которого катион Co²⁺ внедрен внутрь корринового цикла, а по вершинам бипирамиды он координирован

на атом азота бензимидазольного фрагмента и нуклеофильную подвижную группу (схема 9.7.6), которая достаточно подвижна и легко обменивается на другие, ей подобные.

ВИТАМИНЫ И КОФЕРМЕНТЫ

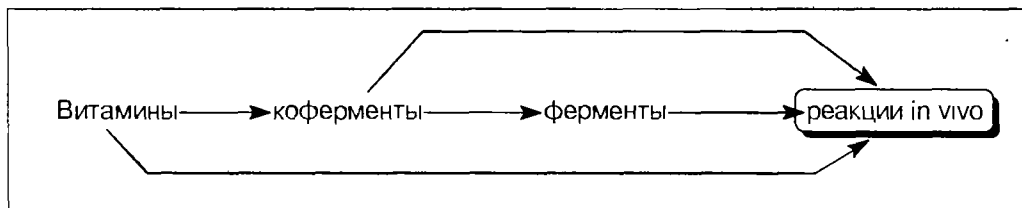
Витамины и коферменты, скорее всего, не только можно, но и необходимо рассматривать вместе, в одном разделе химии природных соединений, поскольку нельзя провести четкого разграничения определенной группы природных биологически активных веществ на два таких класса. С другой стороны, при освещении химии этих соединений мы неизбежно коснемся вопросов строения и свойств их, а отсюда неизбежен и выход на реакции, катализируемые ферментами (коферментами). Таким образом, эти три феномена химии живой природы — витамины, коферменты и ферментативный катализ не то чтобы тесно связаны, они завязаны в один узел, и комплексное их описание вполне уместно.

Но в любом случае, какая-то, хоть и ограниченная, классификация является полезной, поэтому в понятия “витамины” и “коферменты” можно проставить следующие акценты и ввести некоторые определения. **Витаминами** можно назвать некую группу низкомолекулярных органических соединений различной химической природы, необходимых для осуществления жизненно важных биохимических процессов *in vivo*. Природные соединения, не являющиеся витаминами, но легко превращающиеся в них в организме человека, называются **провитаминами**. Если несколько соединений близкой химической природы выполняют одну и ту же витаминную функцию в организме — их называют **витамерами**.

Теперь дадим определение коферментам. **Коферменты** — это органические природные низкомолекулярные соединения различной химической природы, необходимые для осуществления каталитического действия ферментов, катализирующих химические процессы *in vivo*. В чем же различие? Скорее всего в том, что понятие витамины — более общее, а во-вторых, коферменты являются, как правило, производными витаминов.

В связи с тем, что уже сказано о витаминах и коферментах, можно провести следующее их разграничение: а) собственно витамины — это соединения, выполняющие свою витаминную роль самостоятельно, б) витамины-коферменты — соединения, выполняющие определенную биохимическую функцию в виде производных, т.е. в виде коферментов, в) следует выделить отдельно группу коферментов, т.е. тех соединений, которые образованы из соответствующих витаминов или синтезированы самостоятельно данным организмом для осуществления того или иного химического процесса в живой клетке. В свою очередь, кофермент выполняет свою каталитическую функцию либо в свободной форме, т.е. самостоятельно, либо в ферментно-связанном виде, о чем более подробно будет сказано позже.

Теперь можно представить взаимосвязь между всеми соединениями и явлениями этого раздела природной химии следующей простой схемой:



Организм животных (и человека, в том числе) или не синтезирует витамины вообще, или же синтезирует их в ограниченном количестве, поэтому они должны их получать в готовом или почти готовом виде (в форме провитаминов) с пищей. Витамины обладают исключительно высокой биологической активностью, сочетающей высокую универсальность с высокой степенью селективности и требуются для нормальной работы организма в очень небольших дозах — от нескольких мг в сутки. Наибольший показатель потребности организма — в витамине С (до 100 мг). Недостаток любого витамина,

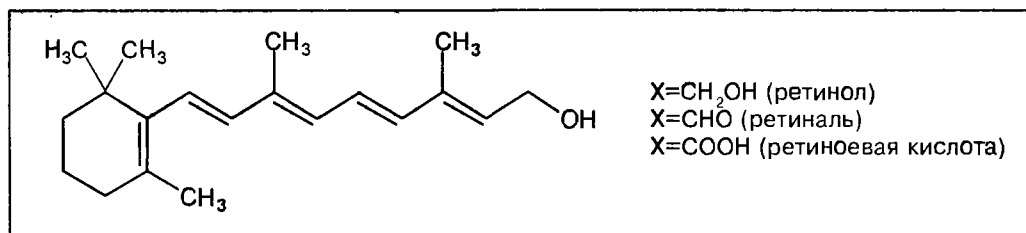
равно как и избыточное потребление, особенно в хроническом исполнении, пагубно для жизнедеятельности организма.

Номенклатура витаминов достаточно нестрога, что связано с их химической неоднородностью и разнообразием биологического действия. Бытует их буквенное обозначение, которое часто сопровождается тривиальным химическим названием, либо аббревиатурой системного химического названия. Всего известно около 20 веществ, которые могут быть отнесены к витаминам, а с учетом коферментов эта цифра будет несколько большей.

10.1. Витамины — собственно

Витамин А. Семейство из трех основных соединений одинаковой дитерпеновой структуры с ярко выраженной

липофильностью: ретинол (витамин- A_1 -спирт), ретиналь (витамин- A_1 -альдегид) и ретиноевая кислота (витамин- A_1 -кислота).



Кроме того, описана также группа витамина A_2 (спиртовая и альдегидная форма), которая отличается от витаминов A_1 большей длиной сопряженной полиеновой цепочки (дополнительный олефиновый фрагмент при C^3-C^4).

Структуру этих соединений (кроме того, что это изопреноиды, как уже было отмечено) можно определить как сопряженную полиеновую систему с активирующей кислородной функцией, т.е. тоже сопряженной. Отсюда следует: во-первых, как полиены они поглощают свет видимой области; во-вторых, кислородные функции в соответствии со своей способностью к сопряжению обеспечивают определенный батохромный сдвиг их длинноволновой полосы поглощения. Фактически все

эти вещества имеют окраску от желтой до оранжевой (*табл. 10.1.1*).

В своем основном состоянии молекулы ретиноидов (так можно называть в общем все соединения группы витаминов А) имеют транс-конфигурацию всех двойных связей. Но эта ситуация может легко меняться при поглощении молекулой кванта световой энергии: в таком случае одна из π -связей приобретает цис-конфигурацию — обычно это связь $C^{11}-C^{12}$. Естественно, что легче всего такую операцию проделают те ретиноиды, которые поглощают "наиболее видимый свет", т.е. ретиноиды с наиболее длинноволновым переходом. Таковыми являются ретинали A_1 и A_2 , т.е. витамины-А-альдегиды.

Теперь о химических превращениях ретиноидов, которые в первую очередь связаны с их кислородными функциональными группами. Ретинолы как аллильные спирты, легко окисляются сначала до ретиналей, а потом до ретиновых кислот. Этот процесс лежит в основе антиоксидантных свойств витамина А, а именно, витамина А-спирта (*схема 10.1.2*).

Вторая важная реакция соединений из группы витамина А — это реакция их альдегидной формы — ретиналей с аминогруппой некоторых белков, которая приводит к образованию достаточно стабильных азометиновых производных. Такая реакция осуществляется в сетчатке человеческого глаза между

Таблица 10.1.1.
Спектральные характеристики соединений группы витамина А

Витамины	$\lambda_{\max}$, нм (EtOH)	$\epsilon_{\max}$
A ₁ -спирт	325	52.480
A ₁ -кислота	350	45.400
A ₁ -альдегид	381	43.500
A ₂ -спирт	350	41.200
A ₂ -альдегид	401	41.450

ретиналем-A₁ и ϵ -аминогруппой аминокислотного остатка лизина белка опси-на с образованием родопсина, который уже и выполняет функцию светочувствительного элемента нашей зрительной системы (*схема 10.1.3*).

Схема 10.1.2

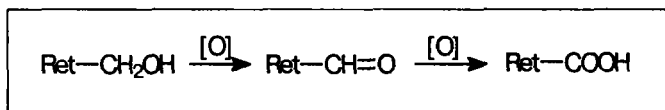
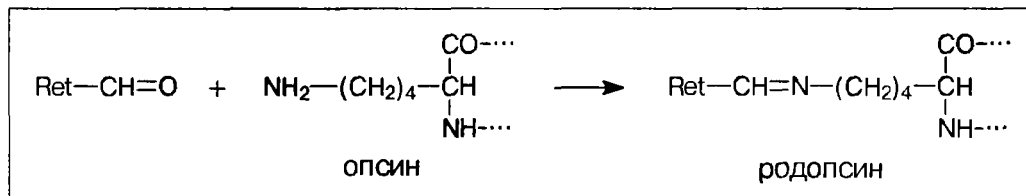


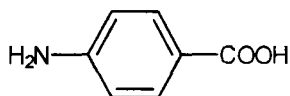
Схема 10.1.3



Витамины группы А содержатся только в животных: наибольшие количества — в печени трески и акул, где ретинол-A₁ находится в этерифицированной форме; ретинол-A₂ найден в пресноводных рыбах. Провитаминами соединений группы А являются каротиноиды, которые содержатся исключительно в растениях и, попадая в организм животных, претерпевают переход в ретиналь реакцией окисления (*см. главу 7*). Так как ретинол очень легко окисляется, то в лекарственной практике его используют в виде уксуснокислого эфира (ретинолацетат,

Ret-CH₂-OCOCH₃), который к окислению значительно устойчивее. В живом организме из него под действием гидролизующих ферментов высвобождается свободный ретинол — витамин А.

Витамин В_x. Единственный витамин из комплекса витаминов В, выполняющий витаминные функции самостоятельно. п-Аминобензойная кислота — соединение очень простой химической структуры, широко распространено в природе: пекарские дрожжи (5-6 ppm), пивные дрожжи (10-100 ppm). Витамин В_x существует в свободной форме и в связанном виде — в виде эфира.

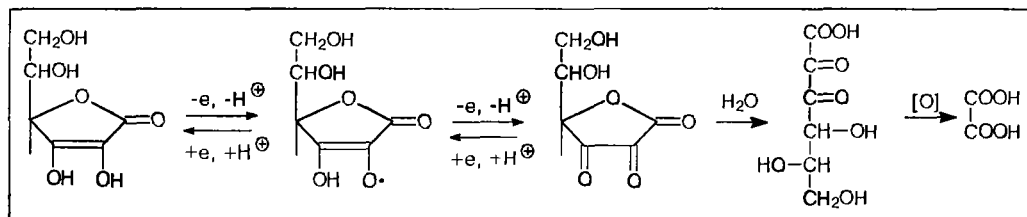


Витамин В_x — ростовой фактор микроорганизмов, применяется как противорахитическое средство, а также повышает устойчивость организма к УФ-облучению.

Витамин С (аскорбиновая кислота). Витамин С, безусловно, самый популярный в природе витамин, и популярность его неслучайна, поскольку он требуется человеческому организму

постоянно и в больших (по витаминным меркам) дозах. Это водорастворимый витамин, участвующий в разнообразных биохимических процессах, многие из которых связаны с его антиоксидантными свойствами. Окисление аскорбиновой кислоты протекает в две стадии: первая стадия обратимо приводит к дегидроаскорбиновой кислоте, вторая стадия — необратимо к щавелевой.

Схема 10.1.4



Аскорбиновая кислота синтезируется всеми зелеными растениями, пресмыкающимися и земноводными.

Витамин С, скорее всего, в качестве кофермента не выступает, но самостоятельно участвует в функционировании различных ферментов, используя все ту же свою способность легко окисляться.

Биосинтез аскорбиновой кислоты происходит из глюкозы и галактозы. Витамин С необходим для построения межклеточного вещества, регенерации и заживления тканей, поддержания целостности стенок кровеносных сосудов, обеспечения нормального гематологического и иммунологического статуса организма и его устойчивости к инфекции и стрессу.

Биохимия его действия заключается в функционировании ферментов, катализирующих гидроксилирование лизина и пролина при образовании коллагена; в гидроксилировании дофамина с образованием норадреналина; в метаболизме холестерина (возможно, что также реакциями гидроксилирования); в метаболизме катехоламинов и стероидных гормонов; в предохранении глутатиона и SH-групп белков от окисления; в восстановлении

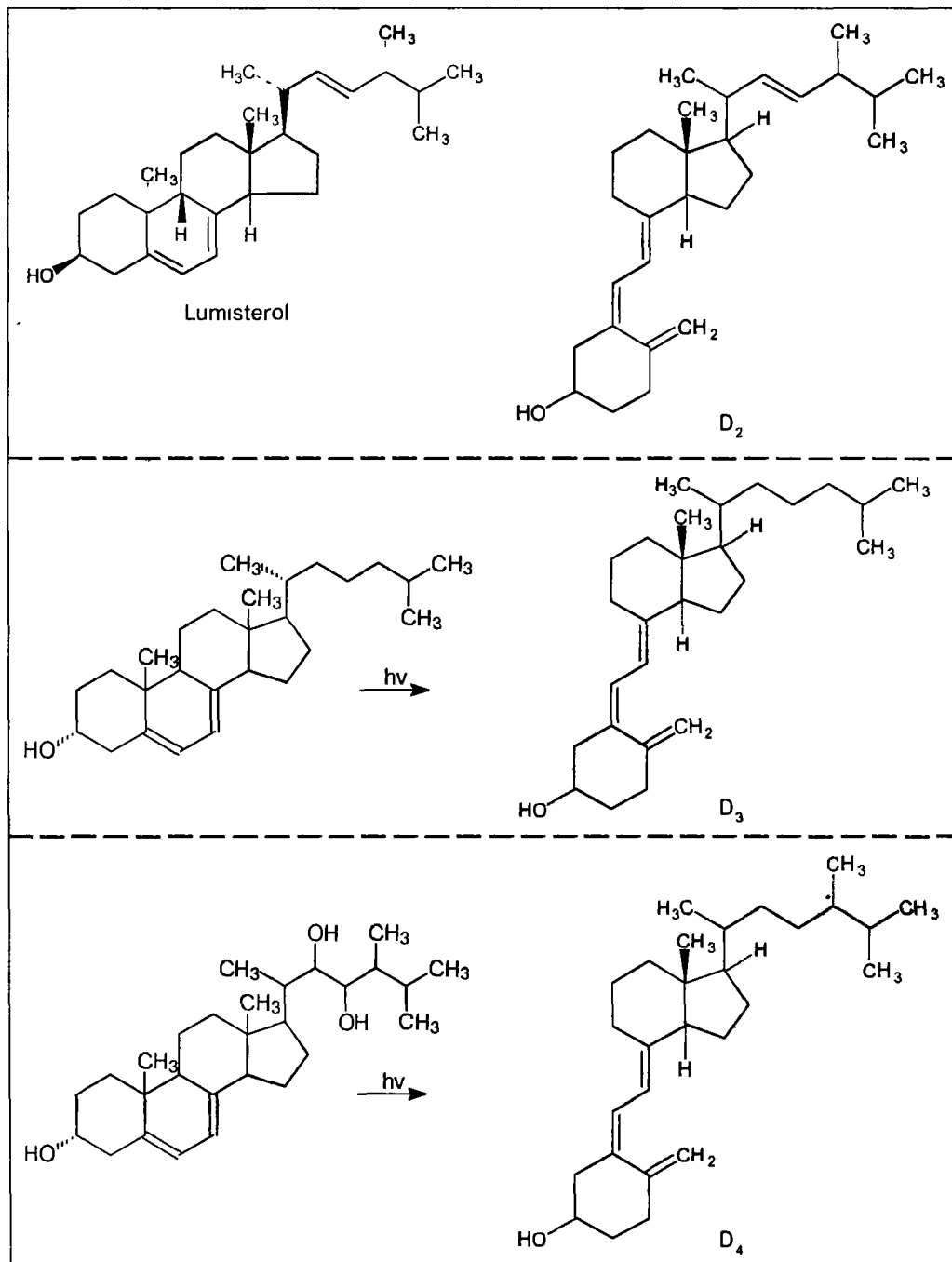
Fe³⁺ до Fe²⁺, обеспечивающим всасывание железа в кишечнике; в регуляции свободно-радикального окисления жирных кислот.

У человека он концентрируется в надпочечниках, печени и головном мозге, где он находится как в свободном, так и в связанном виде комплексно с белками, нуклеиновыми кислотами и др.

Основными растительными источниками являются: шиповник (1200 мг/100 г), черная смородина (200), красный перец (250), петрушка (150), клубника (60), цитрусовые и капуста (50).

Витамин D. Группа соединений, называемых также кальциферолами и обладающих антирахитическим действием. Различают четыре соединения этой группы — D₁-D₄. Чисто природным из них является только витамин D₃, который содержится в печени рыб. Очень близок по структуре к нему витамин D₂, образующийся при УФ-облучении эргостерола, а последний продуцируется дрожжами и грибами. Витамин D₄ (синтетический) получают УФ-облучением 22,23-дигидрокси-эргостерола. Собственно индивидуального витамина D₁ не существует, под этой формой витамина D понимают молекулярное соединение люмистерола и витамина

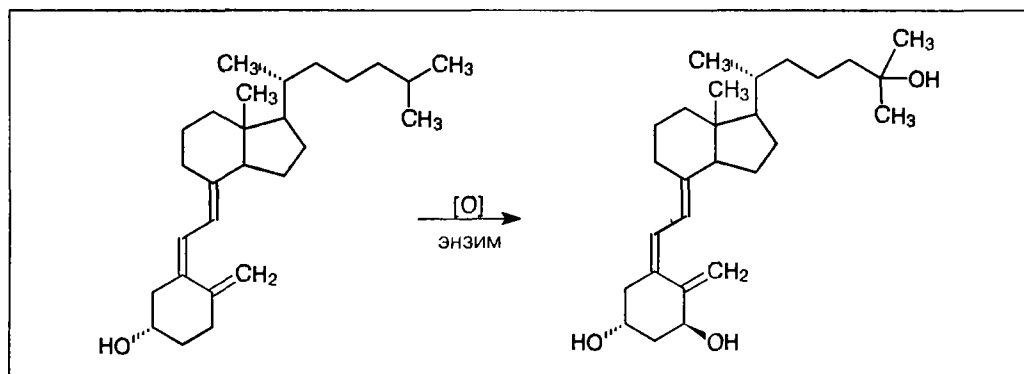
Схема 10.1.5



D₂ в соотношении 1:1. Вряд ли это смесь, поскольку комплекс очень прочен, он возгоняется в вакууме и имеет температуру плавления более высокую, чем другие D-витамеры.

Из приведенных формул и схем видно, что все D-витамеры очень близки по структуре, образуются по единой схеме и из очень близких по строению предшественников, т.е. стеролов, кроме

Схема 10.1.6



всего прочего, являются еще и провитаминами D.

Витамины D выполняют функции коэнзимов, работают в организме самостоятельно: имеется в виду — в несвязанной форме. Основную свою функцию витамины D выполняют в биологически активной форме — в виде дигидроксипроизводных, которые ответственны за транспорт ионов кальция (схема 10.1.6).

Известно, что соли кальция хорошо растворяются и комплексуются с различными спиртами. В данном случае такое взаимодействие является особо благоприятным за счет подключения двух или трех спиртовых гидроксильных групп витаминной молекулы. Моделирование и расчеты показывают, что молекула дигидроксид-Д достаточно стабильна в конформации, где все три гидроксильные группы находятся в одной области пространства с расстояниями между ними около 3-3,5 Å, позволяющими иону кальция связываться ковалентно и координационно со всеми ими. В таком виде ион кальция оказывается как бы закутан в липофильную оболочку и становится растворимым в липидной системе, в липидном слое, т.е. приобретает способность проходить сквозь липидный слой, липидную мембрану.

Витамин Е. Группа природных соединений под общим названием "токоферолы". Эти липидорастворимые соединения свою функцию выполняют

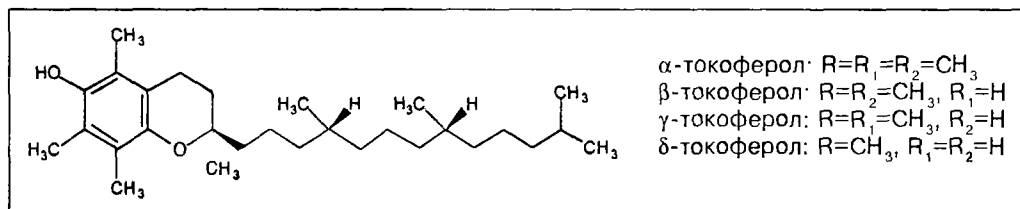
самостоятельно, т.е. в состав кофакторов и ферментов они не входят. Продуцируются токоферолы различными злаковыми, поэтому наибольшая концентрация их достигается в соответствующих растительных маслах: в кукурузном, в подсолнечном, в масле из пшеничных зародышей.

Все токоферолы (их четыре: α-, β-, γ-, δ-) имеют структуру бензопирана в соединении с изопреноидной цепью. Но так как гидрированный пирановый цикл токоферолов также является частью изопреноидной системы молекулы, с учетом кислородных функций бензольного кольца можно более точно определить их химическое строение как дитерпеноидное производное гидрохинона. Витамины Е различаются между собой количеством и расположением метильных заместителей в гидрохиноновом фрагменте.

α-Токоферол имеет максимальное количество этих заместителей, все водородные атомы его ароматического кольца замещены. Этот витамин наиболее биологически активен из всей группы соединений витамина Е. В то же время, δ-токоферол — наименее замещенный из этой группы витаминов, является и наименее активным.

Биологическая функция витамина Е достаточно однозначна и определяется она липофильностью его углеродного скелета и склонностью к окислению гидрохинонового фрагмента — эти соединения являются биоантиоксидантами

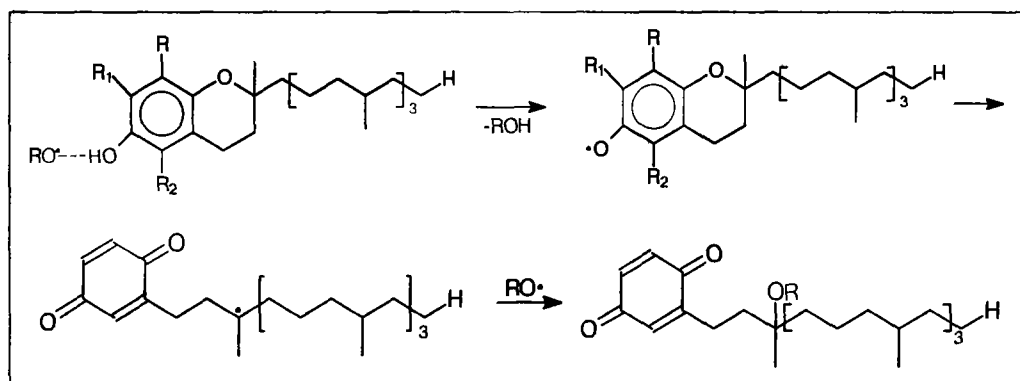
Схема 10.1.7



и защищают от окисления липидные фрагменты клеток. Радикальный процесс взаимодействия токоферолов с

такими типичными окислителями, как кислород или перекиси может быть описан *схемой 10.1.8*.

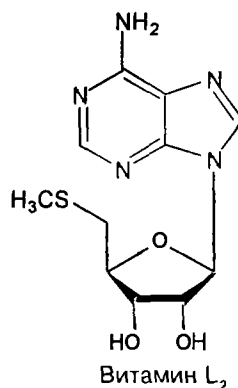
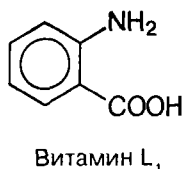
Схема 10.1.8



Витамин L. Витамин представлен двумя витамерами: L_1 — о-аминобензойная кислота и L_2 — 5-дезоксипентитиозин.

Считается, что они являются факторами, необходимыми для процесса

лактации. Известно также, что из витамина L_1 , чаще называемого антралиновой кислотой, синтезируется ряд алкалоидов в растениях. Пока не ясно, в какой форме проявляют они свою активность — в свободной или ковалентно-связанной.



Витамин U. Известен также под названием метионинметилсульфоний хлорид. Уже из этого названия видно,

что структурной основой этого витамина является молекула протеиногенной аминокислоты метионина, сульфидная

группа которой переведена в сульфонное состояние. Это вещество прекрасно растворимо в воде в силу своей, можно сказать, дважды ионной структуры.

Продуцируется этот витамин многими растениями (в основном, овощами), более всего его в спарже, капусте, сельдерее, в листьях чая.

Основная функция витамина U — это донирование метильных групп в различных биохимических реакциях, которую

он выполняет наряду с S-аденозилметионином, из которого он и образуется, но в отличие от последнего, является более устойчивым соединением, поэтому его можно считать еще и аккумулятором активных метильных групп.

В связи с вышесказанным, можно представить реакции синтеза витамина U и участия его в метилировании других соединений (в основном, это образование $\text{CH}_3\text{-O-R}$, $\text{CH}_3\text{-NH-R}$, $\text{CH}_3\text{-C-}$ фрагментов) следующей схемой:

Схема 10.1.9

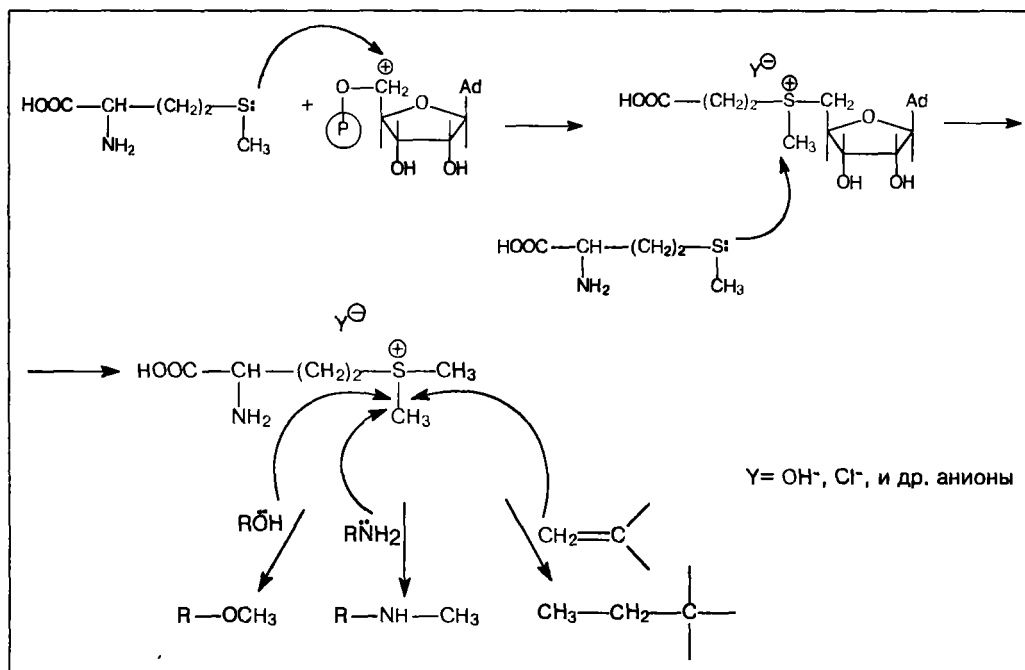
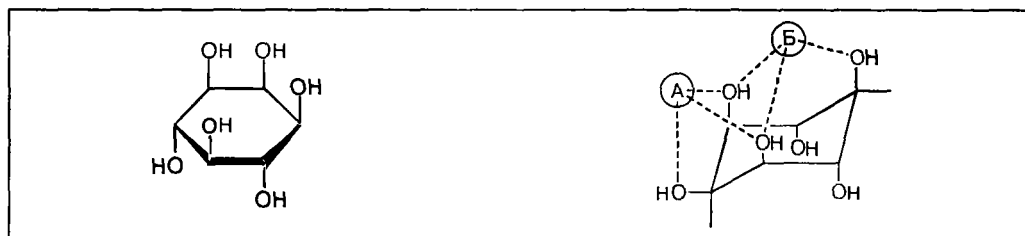


Схема 10.1.10



Инозитол (мио-инозит, мезо-инозит). Один из стереоизомеров циклогексан-1,2,3,4,5,6-гексола, обладающий витаминной активностью, хотя

формально и не внесен в таблицу витаминов. Это вещество, необходимое для ряда биохимических процессов в живых организмах (как растительных,

так и животных), не может быть отнесено к какому-либо другому классу природных соединений.

Инозитол — универсальный компонент большинства живых организмов, где он находится как в свободном состоянии, так и в связанном — в виде фосфорных эфиров, фосфолипидов и фосфопротеинов. Он является незаменимым фактором роста дрожжей, участвует

в биосинтезе олигосахаридов, хорошо комплексуется с катионами многих металлов как в свободной форме, так и в виде фосфатов. При этом координация катиона у молекулы инозитола возможна двумя вариантами (А и Б), что обеспечивает ему возможность комплексобразования с большим разнообразием катионных частиц, обеспечивает их транспорт и коферментативное участие.

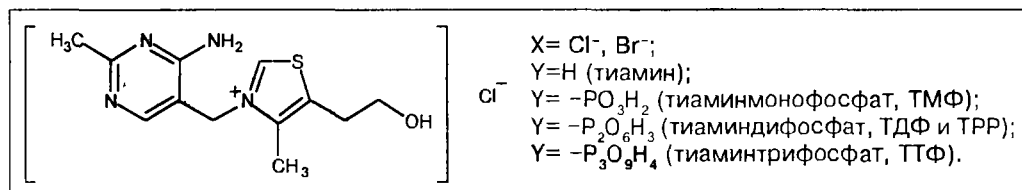
10.2. Витамины-коферменты

Витамин В₁. Водорастворимый витамин группы В, имеющий также тривиальное химическое название тиамин, широко распространен в живой природе, синтезируется многими растениями и микроорганизмами (но не животными). Наиболее богаты им дрожжи, мука грубого помола, крупы, бобовые, печень, нежирная свинина.

По химической структуре тиамин являет собой систему из двух гетероциклов (пиримидина и тиазола)

с небольшим набором функциональных групп: аминогруппа в пиримидиновом цикле и спиртовая группа у тиазольного фрагмента. Атом азота тиазольного цикла находится в аммонийном состоянии, а само соединение — в виде соли, спиртовая группа этерифицирована фосфорной кислотой. В живых организмах тиамин присутствует либо в свободном виде, либо в виде моно-, ди- и трифосфатов с наибольшей долей дифосфата.

Схема 10.2.1

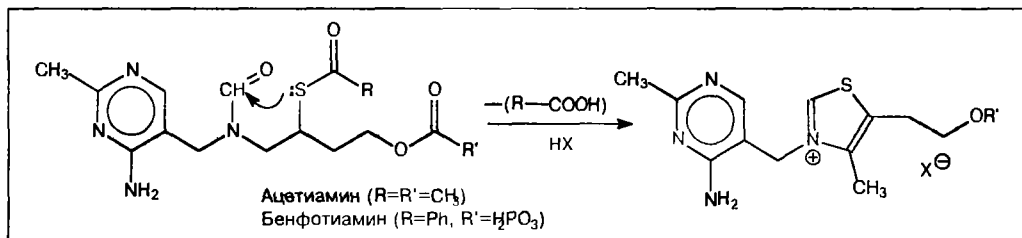


Витамин В₁ является как раз тем соединением, попадающим под понятие витамин, которое самостоятельно никаких функций не выполняет, но в виде кофермента (ТРР) ряда важнейших ферментов углеводного обмена участвует в серии биохимических процессов, связанных с реакциями окислительного декарбоксилирования пировиноградной кислоты (пируват-дегидрогеназа), 2-оксоглутаровой кислоты, декарбоксилирования 2-оксоизовалериановой и других разветвленных кетокислот (α -оксоглутарат-дегидрогеназа) и переноса двухуглеродного фрагмента с карбонильной группой (транс-кетоллаза).

Известно несколько синтетических производных витамина В₁, обладающих его активностью, но в отличие от оригинала — это жирорастворимые соединения, а по химической структуре их можно считать про-витаминами В₁, так как нетрудно увидеть путь их превращения непосредственно в тиамин (схема 10.2.2).

Витамин В₂, известный также под названием *рибофлавин*, по своей биологической роли похож на тиамин, поскольку самостоятельно в биохимических процессах не участвует (так как это делает, например, витамин А), а в качестве предшественника формирует *флавиновые* коферменты и ферменты

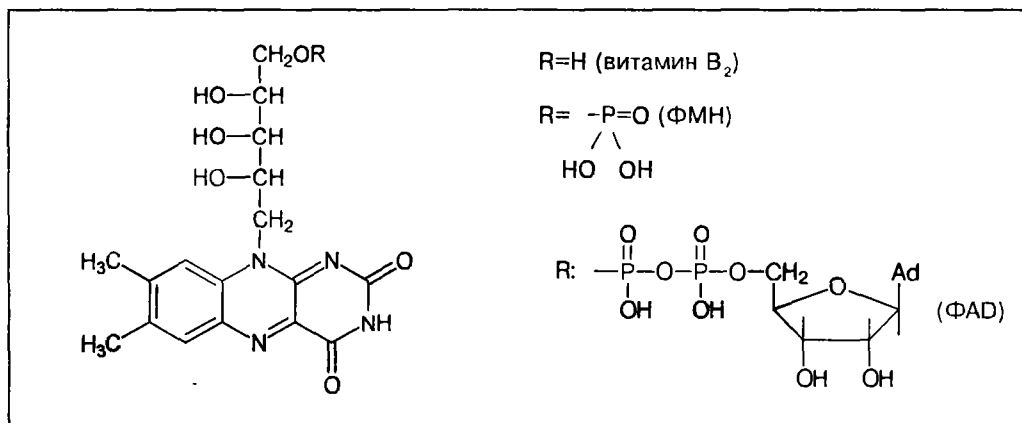
Схема 10.2.2



(ФМН и ФАД), участвующие в окислительно-восстановительных процессах, в окислении жирных кислот, в окислительном декарбоксилировании кетоислот. Главным источником рибофлавина являются молочные продукты, яйца, печень и почки, дрожжи, гречка.

По химической структуре — это конденсированная система двух гетероциклов — пиримидина и пиразина с характерным заместителем при атоме N^{10} — этот сильно гидроксильированный заместитель достаточно лабилен и обычно выполняет роль связующего звена при формировании коферментов.

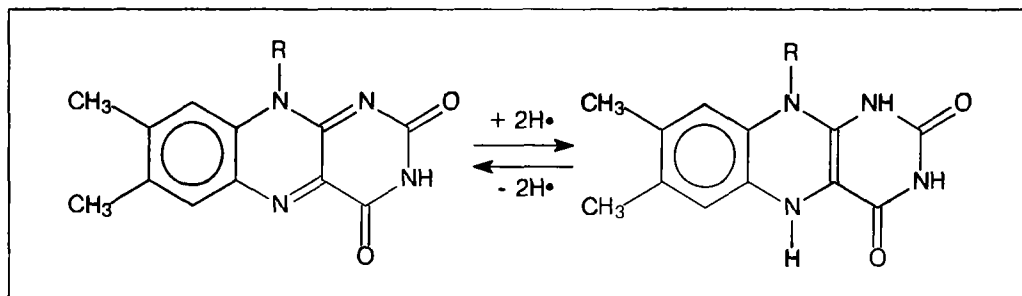
Схема 10.2.3



Во всех этих ферментах флавиновые коферменты осуществляют перенос электронов и протонов, отщепляемых

от окисляемых субстратов, присоединяя их в положения 1-5 по *схеме 10.2.4*.

Схема 10.2.4



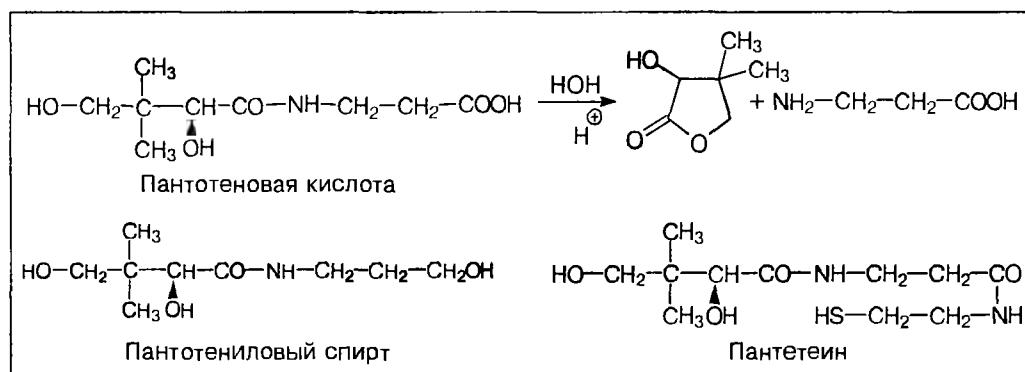
Витамин В₃, известный также как пантотеновая кислота, синтезируется зелеными растениями и микроорганизмами, в том числе и микрофлорой млекопитающих (и человека, в том числе). Также не выполняет самостоятельной функции, а является составной частью широко распространенного в живой природе, чуть ли не ключевого во многих биосинтетических схемах кофермента А (КоА, КоА-SH).

По своим химическим свойствам это типичная оксикислота, которая может образовывать производные как по карбоксильной группе (амиды, сложные эфиры и т.д.), так и по спиртовым

гидроксилам (сложные и простые эфиры), что используется природой при включении ее в структуру кофермента А, катализирующего реакции переноса ацетильного фрагмента (процесса, являющегося ключевым для многих биосинтетических путей), а также некоторых других кислотных остатков (R-CO-).

Химически эта кислота неустойчива в любой среде (кислой и щелочной) легко гидролизуетсся до β-аланина и пантолактона. Биологической активностью, ей подобной, обладают также пантотениловый спирт и пантетеин (схема 10.2.5).

Схема 10.2.5



Витамин В₆ представляет собой группу производных 2-метил-3-гидрокси-5-метилгидроксипиридина.

Продуцируется витамин В₆ разнообразными микроорганизмами, а также растениями. Им наиболее богаты зеленый перец, дрожжи, печень млекопитающих, зерна пшеницы. Как пиридиновые основания, все эти соединения легко образуют соли с минеральными

кислотами (HCl наиболее подходящая), а как спирты — этерифицируются по спиртовым гидроксилам, *in vivo* фосфорилируется предпочтительно 5-метилгидроксильный фрагмент. Из других функциональных производных этой группы соединений следует отметить пиридоксаль, альдегидная группа которого обеспечивает молекуле разнообразную и высокую химическую активность.

Схема 10.2.6

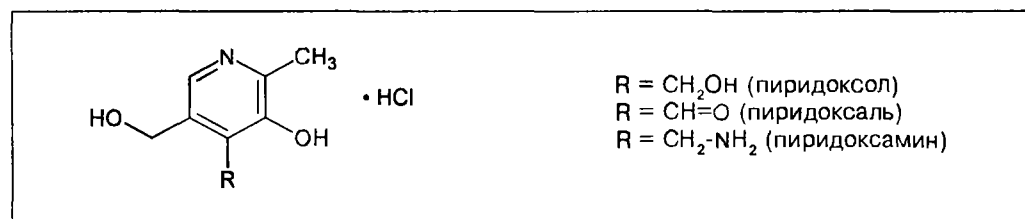
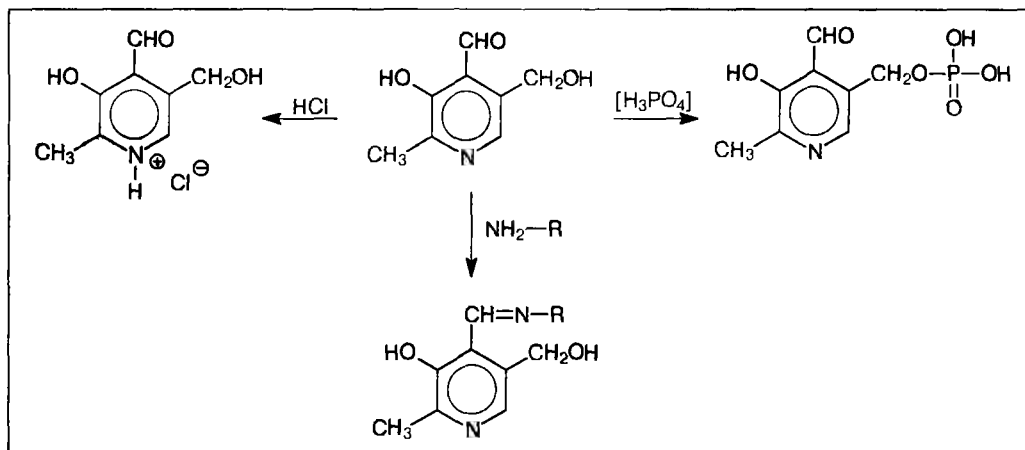


Схема 10.2.7

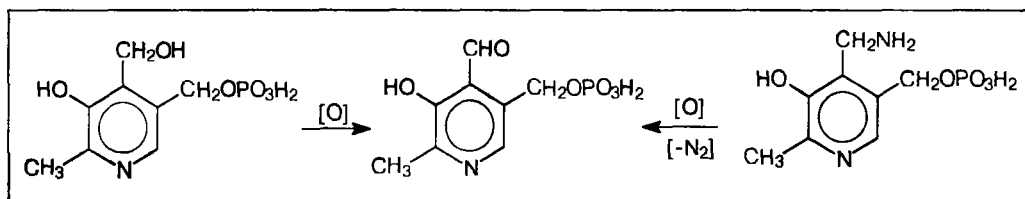


Из реакций альдегидной формы можно выделить ее конденсацию с аминами (схема 10.2.7).

Поскольку пиридоксаль собственно является активной формой витамина

B_6 , но в то же время наименее стабильной, живая система использует пиридоксол и пиридоксамин в качестве предшественников пиридоксала согласно схеме 10.2.8.

Схема 10.2.8

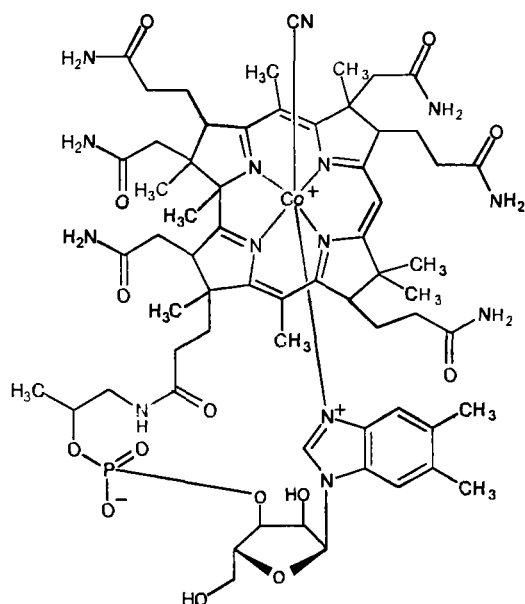


Пиридоксальфосфат является коферментной формой витамина B_6 , входит в состав ферментов, катализирующих превращения α -аминокислот, основным из которых можно считать реакцию переаминирования.

Витамин B_{12} (кобаламины). Это группа соединений корринового ряда весьма сложной структуры, участвует в биохимических процессах в коферментных формах. Продуцируются эти витаминеры, в основном, микроорганизмами (актиномицинами) и сине-зелеными водорослями. В организме человека за это производство ответственна микрофлора кишечника. Пищевым его источником является рыба, печень, мясо, молочные продукты.

Витамеры B_{12} (их три главных) в качестве основных структурных элементов

имеют следующие фрагменты: тетрапиррольный цикл, сходный с порфириновым; ион кобальта (Co^{3+}) внутри этого макроцикла, связанный с его четырьмя атомами азота, бензимидазольный гетероцикл, ковалентно связанный с одним из пиррольных циклов и донорно-акцепторной связью с ионом кобальта; группировку X, ковалентно связанную с атомом кобальта. Кроме этого, в различных положениях макроцикла находятся алкильные, амидные и другие функции. Три основные формы витамина B_{12} различаются между собой только группировкой X, которая в природных источниках находится в виде $HO-$ (окси-кобаламин) и CH_3- (метилкобаламин). Синтетический витамин B_{12} имеет $X=CN$.



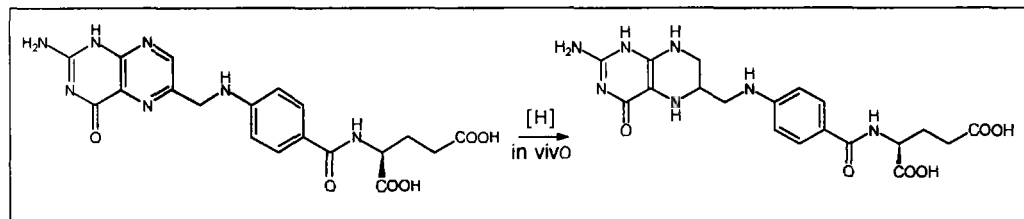
Из многочисленных химических свойств кобаламинов мы отметим лишь узловую их реакцию, связанную с обменом группировки X на различные другие. Так, оксикобаламин, являясь основной природной формой витамина B_{12} , легко обменивает свой гидроксил, например, на метильную группу, а в такой форме коферментно связанный метилкобаламин выполняет функцию донора метильных групп в некоторых биосинтезах.

Витамин B_c (B_9) — то же, что фолацин, представляет собой группу

производных фолиевой кислоты, широко распространенных в живой природе и присутствующих во всех животных, растительных и микробных клетках. Животные ее не синтезируют.

Молекула фолиевой кислоты состоит из трех фрагментов: азотистого гетероцикла птерина, *p*-аминобензойной кислоты и L-глутаминовой кислоты. Биологически активная форма фолиевой кислоты (ее гидрированная форма — тетрагидрофолиевая кислота) функционирует в живой системе как кофермент.

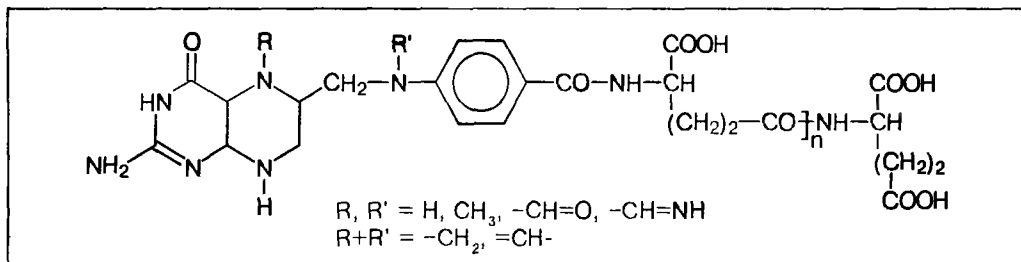
Схема 10.2.9



В коферментно-связанной форме тетрагидрофолиевая кислота выполняет функции переносчика одноуглеродных фрагментов ($-CH_3$, $-CH_2-$, $-CH=$, $CH=O$, $-CH=NH$) в биосинтезе пуриновых

и отчасти пиримидиновых оснований ДНК и РНК. Эти группировки обычно располагаются при атоме азота (N^5) гетероцикла и атоме азота аминокислоты. Как правило, при этом

Схема 10.2.10

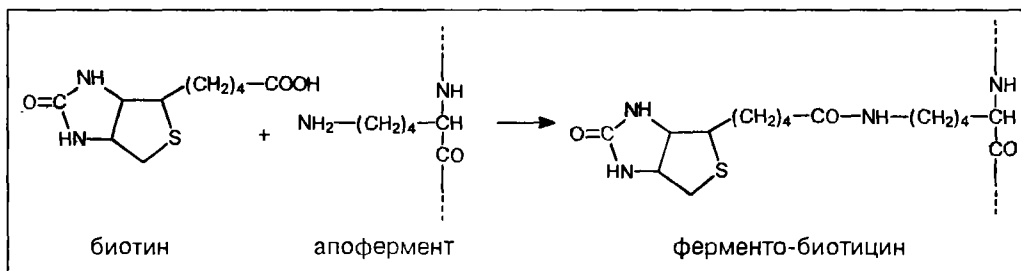


вместо одного остатка глутаминовой кислоты, содержится полипептидная цепочка из нескольких остатков глутаминовой кислоты — от 2 до 7.

Витамин Н. Основное название его — биотин. Он является витамином,

выполняющим свою функцию в связанной коферментной форме. Связь с ферментами этого коэнзима осуществляется амидной связью карбоксильной группы биотина и ϵ -аминогруппы лизина.

Схема 10.2.11



В таком виде этот витамин-кофермент катализирует реакции карбоксилирования органических кислот в нескольких биосинтетических схемах.

Биотин широко распространен в природе: его много в печени и в почках, богаты им зерна ржи и цветная капуста.

Реакция карбоксилирования начинается со взаимодействия биотина с CO_2 ,

при этом образуется активный интермедиат, который на следующей стадии реагирует с ацетил-СоА. Результатом этого процесса являются производные малоновой или щавелевоуксусной кислоты, т.е. карбоксилирование осуществляется в β -положение к карбонильной или карбоксильной функции субстрата.

Схема 10.2.12

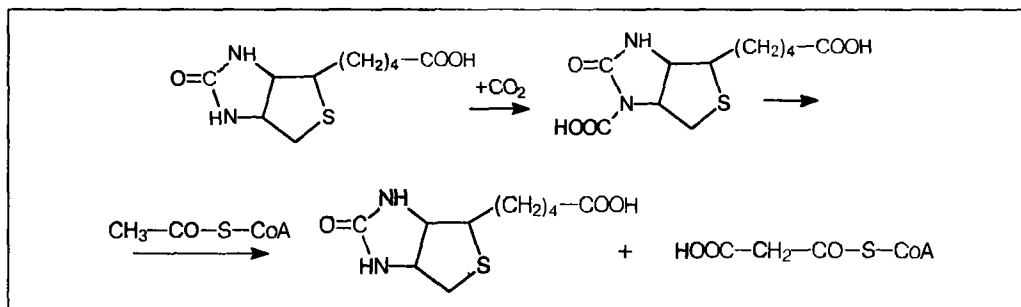
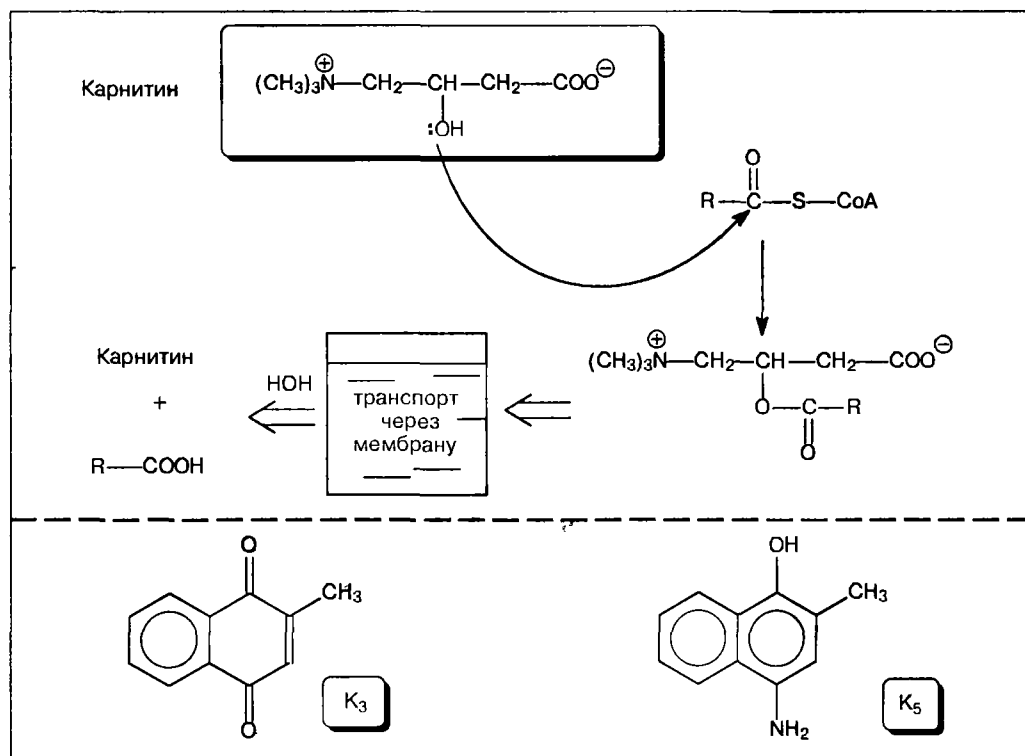


Схема 10.2.13



Витамин Вт (карнитин). По своему химическому содержанию — это γ -амино- β -гидроксикарбоновая кислота бетаиновой структуры, которая присутствует в тканях животных, растений, в микроорганизмах. Для некоторых насекомых карнитин является собственно витамином. Высшие животные синтезируют его из L-лизина и далее используют в качестве кофермента, участвующего в переносе остатков жирных кислот через мембраны из цитоплазмы в митохондрии. Карнитин, взаимодействуя с коферментно связанной жирной кислотой, образует бифильное производное жирной кислоты, имеющее высокое сродство к липидному слою клеточных мембран. Это свойство и обеспечивает ему легкость внедрения в мембрану и транспорт через нее. Жирная кислота высвобождается после транспорта реакцией гидролиза (схема 10.2.13).

Витамин К. Группа соединений, являющаяся производными нафтохинона

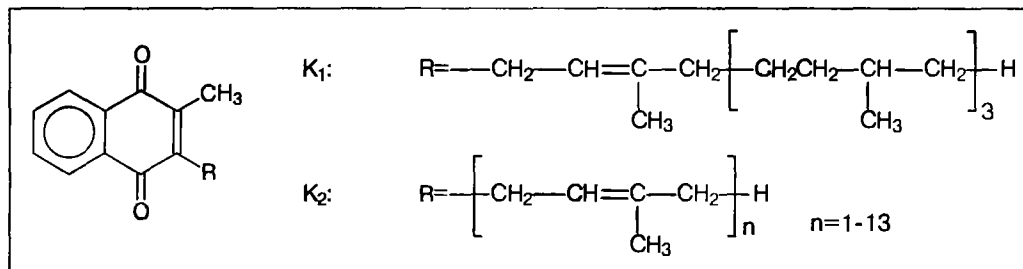
и изопреноидов общей формулы К, где **Р** — изопреноидный остаток (схема 10.2.14).

Различают два вида витаминов этой группы: витамин K_1 (филлохинон) и серия витаминов K_2 (менахиноны). Кроме этих природных витаминеров, иногда используют их синтетические аналоги, обладающие К-витаминной активностью: менадион (витамин K_3) и 2-метил-4-амино-нафтол (витамин K_5).

Витамин K_1 встречается, в основном, в зеленых частях некоторых растений, витамины K_2 синтезируются микроорганизмами. У человека и животных присутствует менахинон-6 (фарнихинон), т.е. изопреноидная ветвь его состоит из 6 изопреноидных остатков.

Витамин К выполняет свою основную функцию как кофермент реакций γ -карбоксилирования остатка глутаминовой кислоты в неактивной форме факторов свертывания крови — протромбина, после чего соответствующий

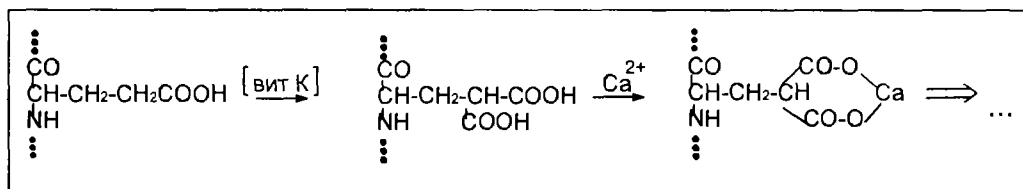
Схема 10.2.14



белок приобретает способность связывать ионы Ca^{2+} и протромбин становится тромбином, который и вызывает коагуляцию фибриногена, т.е. свертывание крови. Таким образом, “запуск”

процесса свертывания крови начинается с образования остатка малоновой кислоты в полипептидной цепи фермента с последующим образованием соли кальция по этому фрагменту.

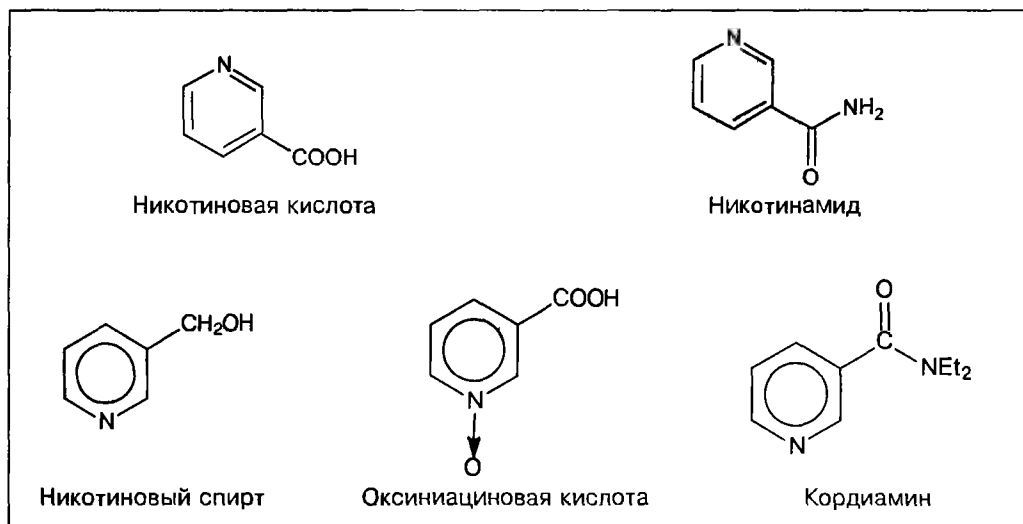
Схема 10.2.15



Витамин РР. Под названием ниацин этот витамин представлен, в основном, никотиновой кислотой и ее амидом, обладающими одинаковой витаминной активностью. Его некоторые синтетические производные проявляют

самостоятельную, невитаминную активность и применяются в терапии: никотиновый спирт — сосудорасширяющее, оксиниациновая кислота — антигиперлиппротеинемик, кордиамин — аналептик.

Схема 10.2.16



Следует отметить, что никотиновая кислота и все ее производные синтетически очень доступные вещества, едва ли не самые доступные из всего класса витаминов.

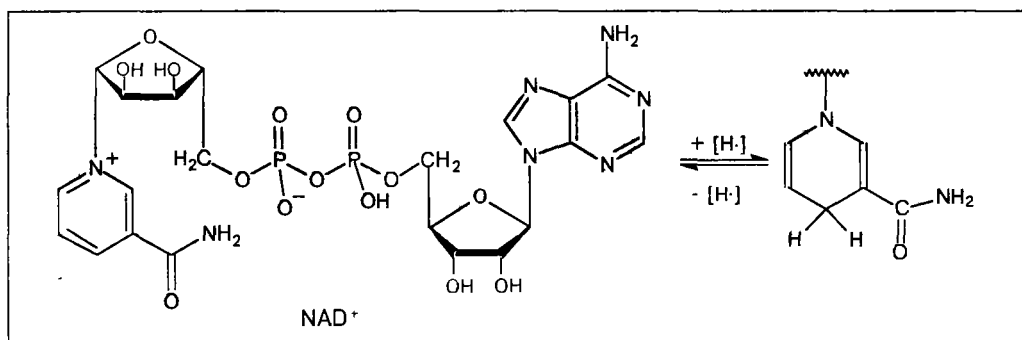
Организм человека синтезирует этот витамин самостоятельно, но в недостаточных количествах. Много его содержится в дрожжах, сушеных грибах, в мясе и печени, в некоторых крупах.

Витамин PP проявляет свое биологическое действие в коферментной форме: он формирует активный центр никотинамидных коферментов NAD и NADP, главная функция которых — перенос

электронов и атомов водорода в самых разнообразных биохимических процессах, т.е. окислительно-восстановительные стадии различных биосинтетических схем.

Оба эти кофермента являются фосфорилированными N-гликозидами рибозы, образованными реакцией неподеленной пары гетероциклического атома азота (нуклеофильного центра) по электрофильному C¹-атому D-рибофуранозы. Структура этого гликозида интересна тем, что атом азота становится аммонийным, а пиридиновый цикл — сильно электрофильным.

Схема 10.2.17



Последнее свойство этого фрагмента коферментов NAD⁺ и NADP⁺ (а этот фрагмент у них одинаковый) открывает возможность эффективного взаимодействия с различными донорами электронов, в частности — с гидрид-ионами. Т.е. в этом случае пиридиновый никотин-амидный центр выполняет

функцию окислителя, а полученные новые коферменты NAD-H и NADP-H, в свою очередь, легко выполняют обратную реакцию — реакцию восстановления, которая осуществляется донированием гидрид-иона из хиноидной структуры кофермента на субстрат.

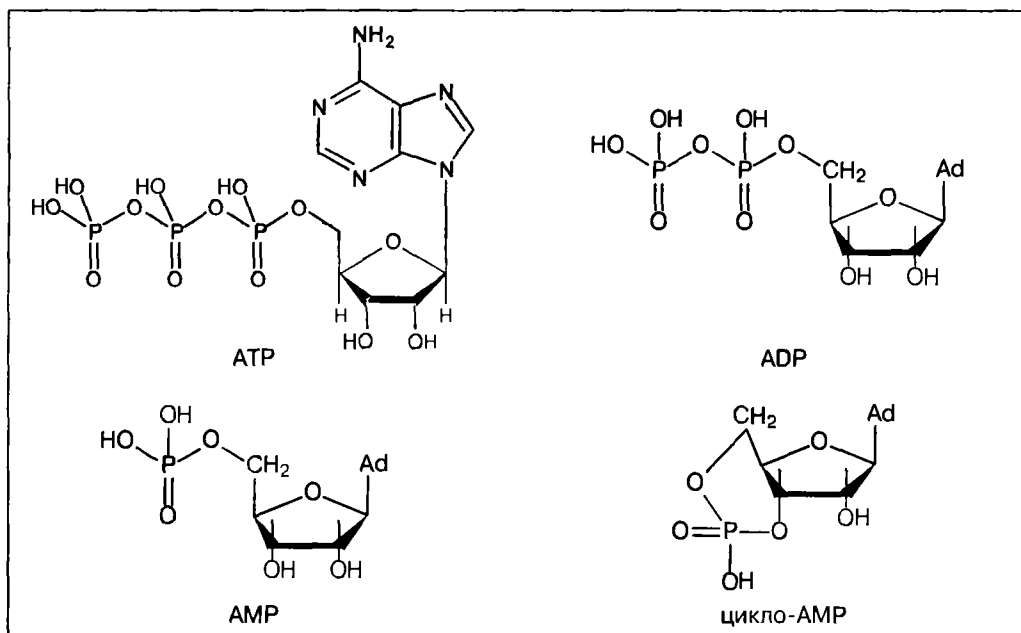
10.3. Коферменты

Здесь мы кратко отметим те низкомолекулярные соединения, которые постоянно синтезируются в организме животного и человека из достаточно широко распространенных простых соединений, таких как аминокислоты и нуклеотиды, некоторые поликетиды, изопреноиды, и участвуют в различных ферментативных реакциях.

Аденозинтрифосфат (АТФ). Кофермент, участвующий почти во всех

энзиматических процессах, поскольку является источником фосфатных групп и энергии, необходимой для протекания реакций. Он постоянно синтезируется в организме, аккумулируя энергию, получаемую при окислении глюкозы, и постоянно расходуется в биохимических процессах, ответственных за жизнедеятельность организма в целом. В теле теплокровных (и человека, в том числе) содержание АТФ очень

Схема 10.3.1

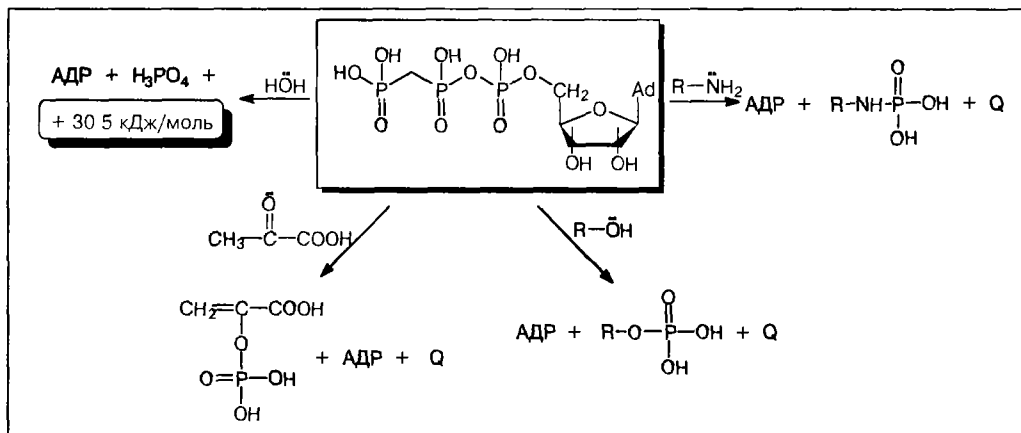


велико по сравнению с другими коферментами — скелетные мышцы содержат его до 4 г/кг. У человека скорость обмена АТР составляет около 50 кг в сутки.

Следует отметить, что наряду с АТР в живых организмах встречаются, но в значительно меньших количествах, аденозиндифосфат (АДР), аденозинмонофосфат (АМР), циклический аденозинмонофосфат и диаденозинтетрафосфорная кислота, играющие регуляторную роль в обмене веществ.

Главное химическое свойство АТР (а также в некоторой степени и других аденозинфосфатов) обусловлено нестабильностью его водных растворов. АТР легко гидролизуется уже при 0°C в кислой, нейтральной и щелочной средах, выделяя при этом заметное количество энергии — гидролиз идет ступенчато до АДР и АМР. Легкость гидролиза этого класса веществ обусловлена ангидридным характером связей между фосфатными фрагментами.

Схема 10.3.2

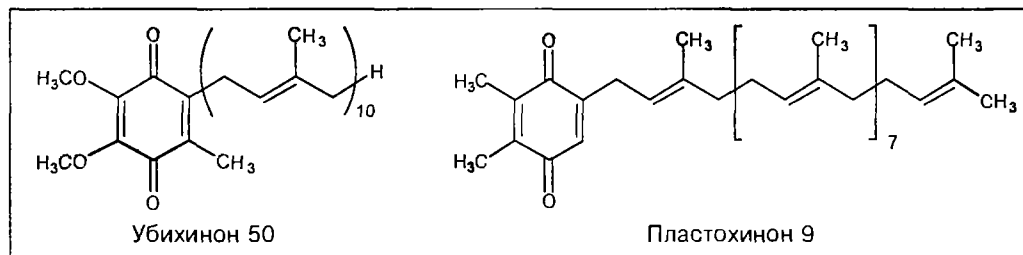


Ангидридные связи аденозинфосфатов также легко (с выделением энергии) разрываются при действии других типичных нуклеофилов (аминов, сульфидов, спиртов и т.д.), что используется в биосинтезе большинства природных соединений (*схема 10.3.2*).

Убихиноны и пластохиноны. Коферменты Q. Это группа липофильных бензохинонов, уже упомянутых

в разделе 8.5, имеется в большинстве аэробных организмов — от бактерий до высших растений и животных. Для млекопитающих характерным является убинон с 10 изопреноидными фрагментами (Q_{10}), для грибов — Q_{6-10} , для бактерий — Q_6 , для растений Q_{8-10} . Пластохиноны присутствуют только в растениях с числом изопреновых звеньев 3, 4, 9 и 10 — наиболее популярен PQ_9 .

Схема 10.3.3



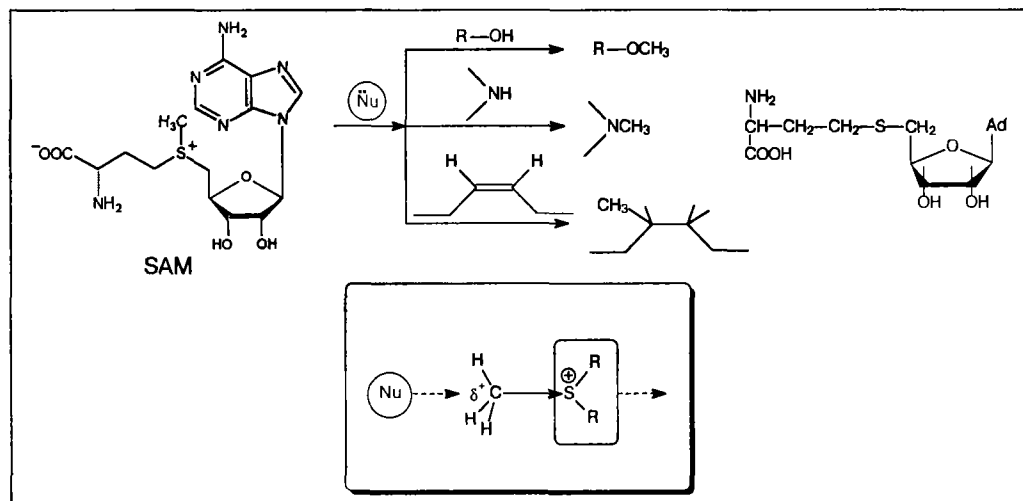
Наличие полиизопrenoидной цепочки, размер которой колеблется от C_5 до C_{60} , обеспечивает молекулам коферментов Q липорастворимость, а бензохиноновый фрагмент — электроноакцепторные свойства. Для животных организмов наиболее общим случаем является убинон Q_{10} , который кроме того используется и в индивидуальном виде как лекарственное средство (кардиотоник).

Функциональными аналогами уби-
хинонов являются пластохиноны,

очень близкие по своей структуре, липофильности и электронному родству. Пластохиноны впервые выделены из люцерны. Основная функция убихинонов — перенос электронов и протонов в процессах дыхания и окислительного фосфорилирования, функция пластохинонов — такая же, но только в процессе фотосинтеза.

S-аденозилметионин. Коэнзим, присутствующий во всех живых организмах, является физиологическим

Схема 10.3.4



донором метильной группы в реакциях транс-метилования ("активный метионин" — SAM — *рис. 10.3.4*).

Его синтезируют ферментативно или выделяют из культуры *Torulopsis utilis* для использования в качестве лекарственной субстанции, обладающей противовоспалительной активностью, а также для лечения хронических заболеваний печени.

В молекуле SAM сульфониевый атом серы сильно поляризует связи с углеродными атомами, делая их достаточно электрофильными, что разрешает нуклеофильную атаку на углерод метильной группы по механизму S_N2 . В итоге реализуется процесс присоединения метильной группы к атакующему нуклеофилу, а в свободном виде высвобождается S-аденозил-гомоцистеин, который последующими превращениями регенерируется в SAM. Таким способом *in vivo* метилируются спирты, амины, олефиновые связи и т.д.

(+)-Липоевая кислота. Кофермент, участвующий в реакциях переноса

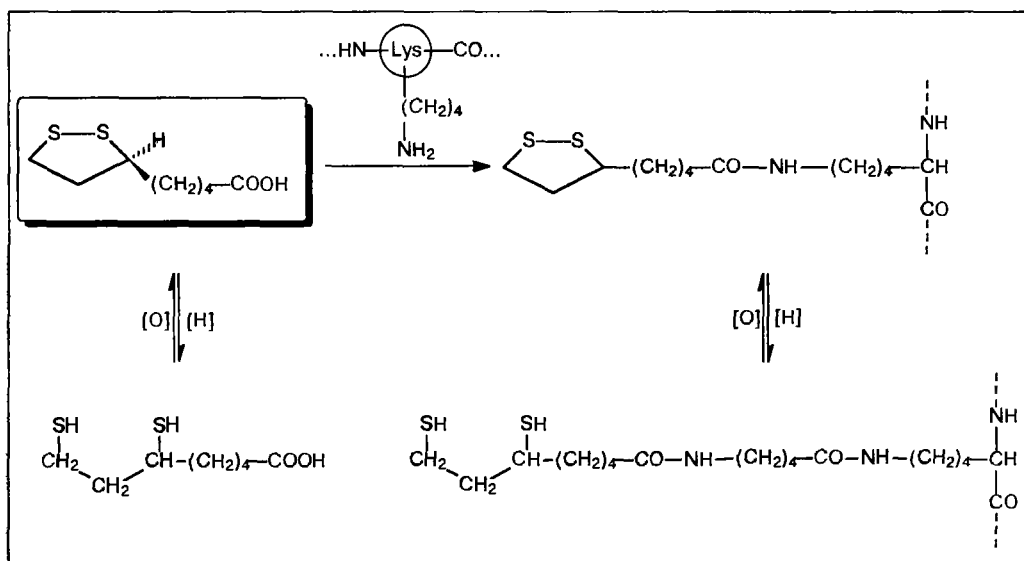
атома водорода и ацильных групп, т.е. выступающий как редуктаза и трансфераза.

Является ростовым фактором многих бактерий (включая молочнокислые) и простейших. С апоферментной частью липоевая кислота связывается амидной связью своей карбоксильной функции и ϵ -аминной группы остатка лизина в белковой цепи.

Основная ее биохимическая функция обязана способности дисульфидной связи восстанавливаться до бисмеркаптанного состояния, образуя дигидролипоевую кислоту. Последняя, в свою очередь, может легко окисляться вновь до липоевой кислоты. В этом плане она очень похожа на аскорбиновую кислоту, с тем лишь различием, что липоевая кислота выполняет свои окислительно-восстановительные функции в липидной фазе, тогда как аскорбиновая кислота — в водной.

Эту реакцию липоевая кислота может выполнять как в свободной форме, так и в ферментно-связанной.

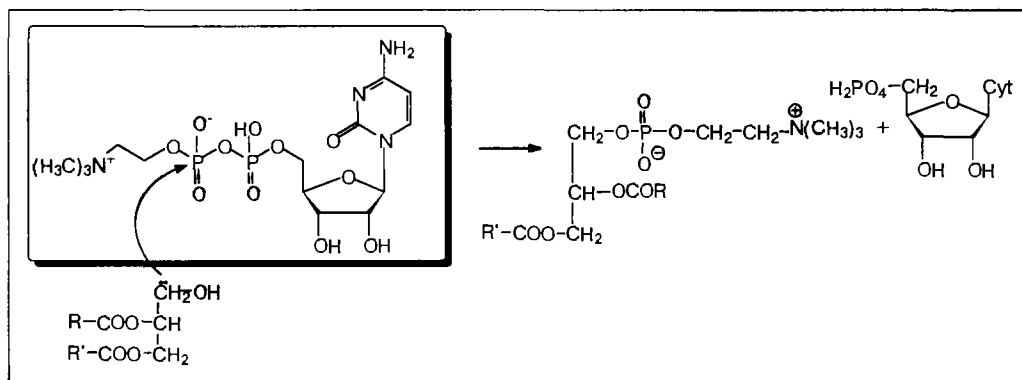
Схема 10.3.5



У животных и человека этот кофермент синтезируется микрофлорой кишечника из гомоцистеина и жирных кислот. Он участвует в окислительном

фосфорилировании глюкозы, ускоряет гликолиз и увеличивает накопление гликогена в печени, участвует в окислительном декарбоксилировании

Схема 10.3.6

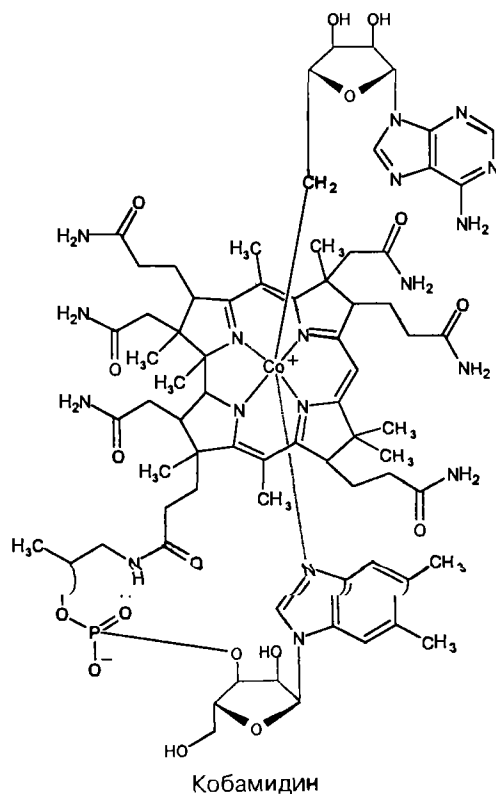


α -оксокислот совместно с тиаминдифосфатом. В медицине применяется при коронарном атеросклерозе, заболеваниях печени и диабетическом полиневрите.

Цитиколлин. Кознзим, являющийся холиновым производным нуклеотида цитидина, участвует в биосинтезе лецитина. Выделен из печени и дрожжей. Обладает церебральным сосудорасширяющим эффектом. Образует лецитин

реакцией нуклеофильной спиртовой группы диацилглицерида по электроположительному атому фосфора пиррофосфатного фрагмента, макроэргического по своей природе, как во всех ди- и трифосфатах (см. *ATP*).

Кобамидин. Является метаболически активной формой витамина B_{12} . Выделен из культуры *Propionibacterium shermanii*. От других витаминеров B_{12} отличается присутствием дезоксиаденозиловой

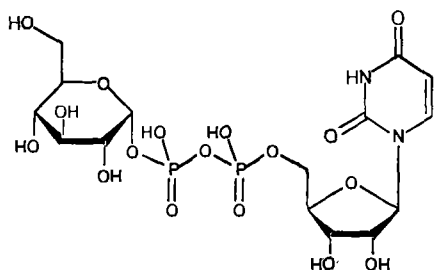


группы вместо $-\text{CN}$, CH_3- , $\text{OH}-$ групп, он имеет активированную связь углерод-кобальт, при диссоциации которой высвобождается карбанионный центр при C^5 рибозного фрагмента, участвует в катализе реакции изомеризации метилмалоновой кислоты в янтарную, в заключительном этапе процесса окисления некоторых липидов, боковой

цепочки холестерина, алкильной группы протеиногенных кислот.

Уридиндифосфатглюкоза. Кофермент, катализирующий конверсию галактозо-1-фосфата в глюкозо-1-фосфат. Выделен из пекарских дрожжей.

Является типичным представителем целой группы природных нуклеозиддифосфосахаров. Обычно варьируются



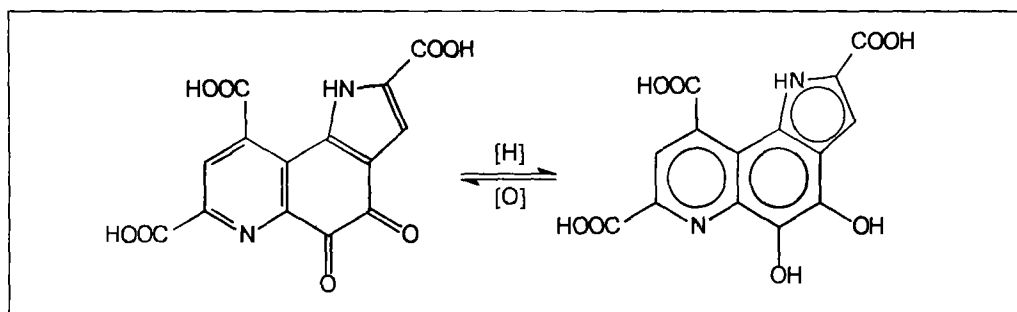
нуклеиновое основание и моносахаридный остаток, катализирующие различные реакции углеводов: эпимеризацию моносахаров, образование гликозидов и полисахаридов.

Пирролохинолинхинон. Простетическая группа ферментов бактерий, ответственная за реакции дегидрирования

метанола, глюкозы и др. соединений. Орто-хиноидный фрагмент этой молекулы обеспечивает коферменту эффективную окислительную способность.

Кофермент М. 2-меркаптоэтансульфоновая кислота CoM-SH . Соединение является сильной кислотой и эффективным восстановителем.

Схема 10.3.7

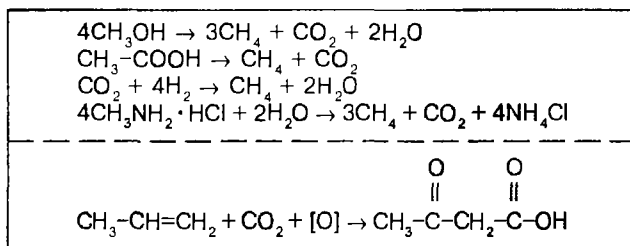


По-своему, это уникальный коэнзим: он имеет очень несложную структуру, точнее — является самым простым из всех известных коэнзимов, который присущ только бактериям (в основном,

анаэробным метаносинтезирующим археобактериям), где он выполняет ключевую роль в процессах образования метана из одноуглеродных метаболитов различного происхождения



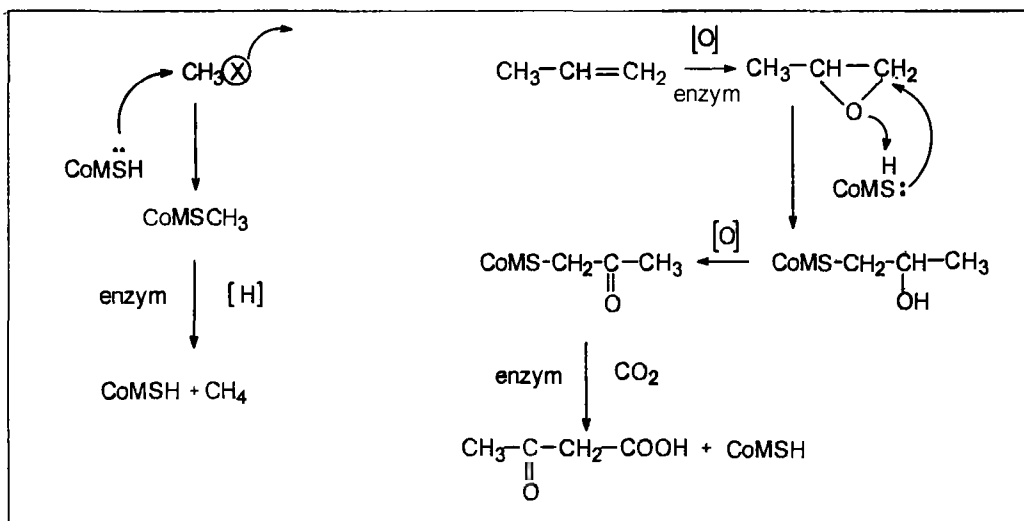
Схема 10.3.8



(эндогенного и экзогенного). К этим реакциям относятся реакции восстановления оксидов углерода, метанола, ацетатов, и метиламинов до CH_4 . Установлена также его причастность и к реакциям окислительного метаболизма простых олефинов.

Независимо от общего баланса реакций метаболизма, приведенных в *схеме 10.3.8*, коэнзим М выполняет свои функции участием нуклеофильного меркаптанного центра как в реакциях замещения, так и в реакциях присоединения (*схема 10.3.9*).

Схема 10.3.9



На схеме приведены принципиальные пути обоих метаболических процессов без детализации стадий и приходы остальных ферментов.

Коферменты NAD и NADP были уже упомянуты как производные витамина PP (никотинамида). Но на них следует акцентировать внимание в связи с тем, что эти коферменты присутствуют буквально во всех живых клетках, и редкая реакция *in vivo* обходится без их участия. Они функционируют в двух формах: окисленной (NAD^+

и NADP^+) — с сильно электроноакцепторным пиридиновым фрагментом и потому обладают способностью принимать на себя электрон и атом водорода; и восстановленной — (NAD-H и NADP-H) с сильно гидрированным пиридиновым циклом, обеспечивающим коферменту способность донировать атом водорода (*схема 10.3.10*). В клетках они находятся преимущественно в окисленном состоянии.

Кофермент А (CoA , CoA-SH), занимающий одно из центральных мест

Схема 10.3.10

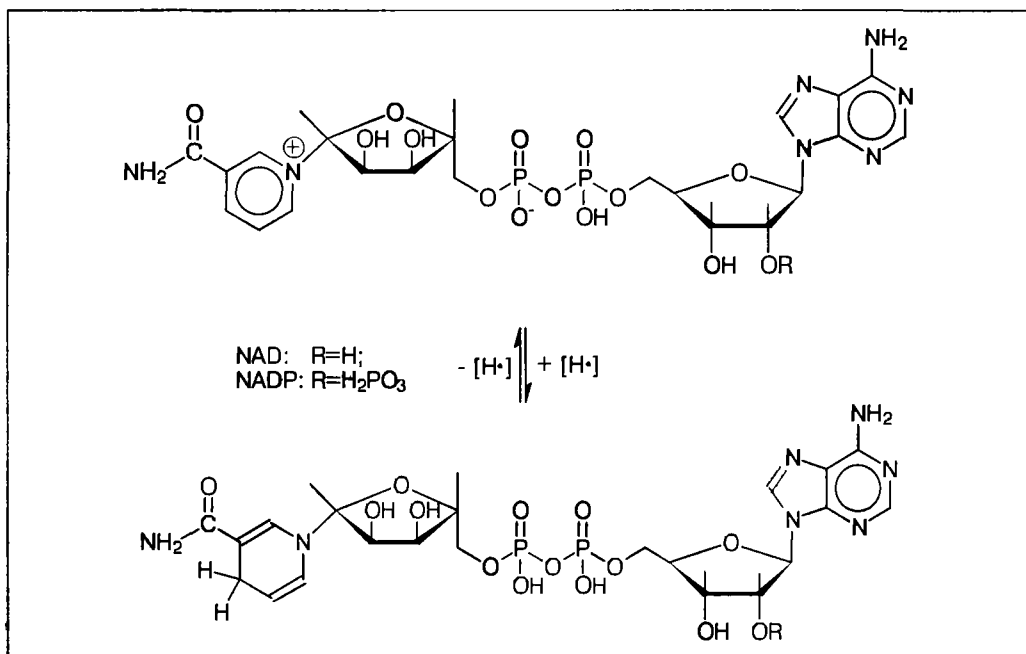
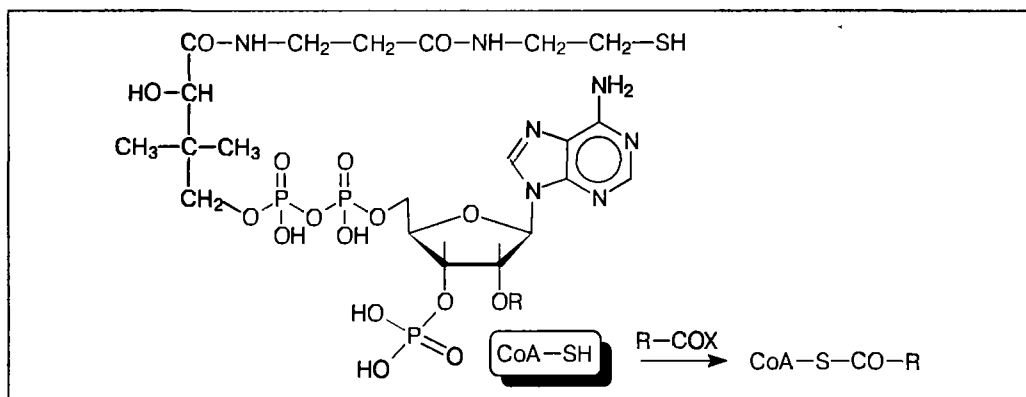


Схема 10.3.11



в метаболизме, также уже упоминался в разделах, связанных с биосинтезом различных классов природных соединений: он участвует в биосинтезе липидов, изопреноидов, фенольных соединений, (R-CO-) как в процессах анаболизма, так и катаболизма.

Ферменты, содержащие этот кофермент, катализируют реакции цикла трикарбоновых кислот и глиоксилатного цикла. Во всех случаях кофермент А связывается с ацильным остатком лабильной тиоэфирной связью (схема 10.3.11).

Глава 11.

АНТИБИОТИКИ

Дать определение этой группе природных веществ, а тем более провести их однозначную классификацию, весьма и весьма непросто по той простой причине, что структурное их многообразие превосходит все дотоле рассмотренные классы соединений. Описано более 6 тысяч антибиотических веществ, и нет функциональных групп, которые бы не принимали своего участия в формировании молекул антибиотиков, притом что, как правило, в структуре одного антибиотика их всегда несколько, а часто много.

Общепринято медико-биологическое определение антибиотиков как веществ, синтезируемых микроорганизмами, избирательно подавляющих рост различных представителей микрофлоры и микрофауны, а также некоторых вирусов и клеток новообразований.

В середине двадцатого века антибиотики произвели настоящую революцию в медицине — их открытие, начатое с пенициллина, позволило решить некоторые кардинальные, ранее неразрешимые проблемы лечения ряда заболеваний, в первую очередь — инфекционных и воспалительных процессов. Здесь следует упомянуть, как великую заслугу этой группы лекарств, высокую эффективность лечения ими таких заболеваний как пневмония, бруцеллез, брюшной тиф, азиатская холера, чума, некоторые формы туберкулеза. Но при всем при этом, они, конечно же, тоже не панацея — одной из проблем, связанной с антибиотиками в медицине, является быстрое накопление форм микроорганизмов, резистентных к этим веществам, что приводит к неэффективности используемых препаратов и необходимости замены их новыми антибиотиками.

Новые антибиотики либо выделяют из соответствующих природных источников, но чаще идут по пути расширения

существующих групп их химической модификацией, т.е. образуя так называемые полусинтетические антибиотики. Причем это последнее направление доминирует: если из природных источников выделено около 7 тыс. антибиотических соединений, то уже описано около 100 тыс. полусинтетических антибиотиков.

Безусловно, что такой большой набор этого важного класса природных соединений требует своей классификации. Существует три основных подхода к этой проблеме:

1) химическая классификация, основанная на выделении групп антибиотиков с характерным структурным признаком (β -лактамы, макролиды, аминогликозиды, пептиды, тетрациклиновые антибиотики и др.);

2) биохимическая классификация, основанная на различиях в механизмах действия антибиотиков: ингибиторы синтеза клеточной стенки бактерий, ингибиторы функций мембран, ингибиторы синтеза белка и функций рибосом, ингибиторы метаболизма РНК и ДНК;

3) фармакологическая классификация, различающая (или объединяющая) антибиотики по спектру действия: активные по отношению к грам-положительным микроорганизмам, широкого спектра действия, противотуберкулезные, противогрибковые, активные по отношению к простейшим, противоопухолевые.

В нашем изложении за основу взята химическая классификация — как соответствующая определению предмета химии природных соединений, и как наиболее детальная и строгая. Но как и во всех предыдущих случаях такого типа (наличие нескольких способов классификации определенного класса природных соединений) наряду с химической (как основополагающей)

другие классификационные подходы будут привлечены в качестве вспомогательных, акцентирующих и полезных для описания свойств отдельных групп антибиотиков.

Химическая классификация антибиотиков основана на объединении соединений этого класса в группы по характерному, главенствующему структурному фрагменту, определяющему

при этом и характер его биологической активности: механизм действия и спектр действия.

Чисто исторически, а также по эффективности действия и широте использования, на первое место следует поставить (или по крайней мере, в первую очередь рассмотреть) группу антибиотиков под общим названием β -лактамы.

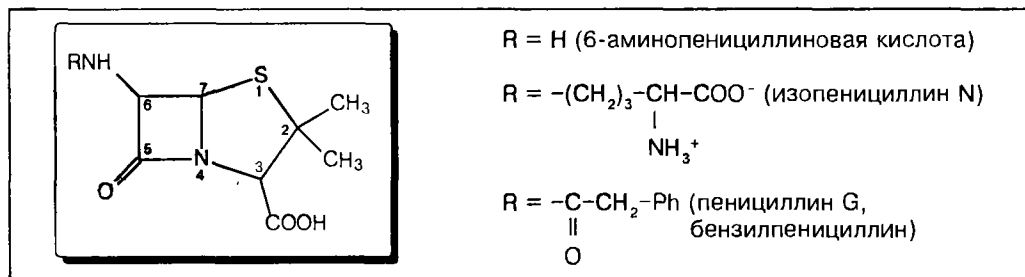
11.1. β -Лактамные антибиотики

β -Лактамные антибиотики характеризуются наличием общего для всех представителей указанного структурного фрагмента, представляющего собой четырехчленный азотистый гетероцикл с карбонильной группой в α -положении к атому азота. Главными представителями (а вернее сказать, типами) здесь являются пенициллины и цефалоспорины.

Пенициллины имеют 1-тиа-4-азабихцкло[3.2.0]гептановый скелет с гемдиметильной группой при C^2 , карбоксильной при C^3 и карбонильной при C^5 — это постоянные фрагменты данного семейства молекул. Варьируемым фрагментом является заместитель при атоме C^6 (схема 11.1.1).

Пенициллины продуцируются плесневыми грибами ряда *Penicillium*,

Схема 11.1.1

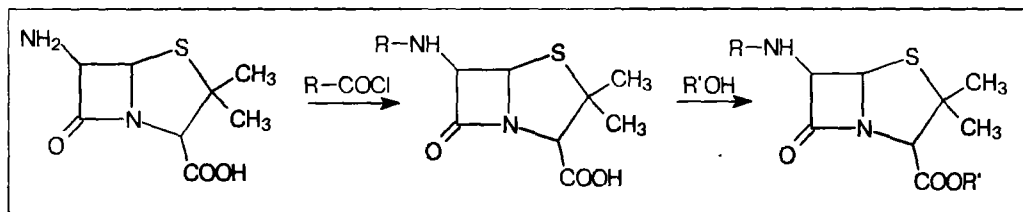


а также некоторыми видами рода *Aspergillus*. В отсутствии специфических предшественников боковой цепи, в культуральной жидкости эти грибы синтезируют большое количество пенициллинов, где R представлены различными природными карбоновыми кислотами. Среди них найдены незамещенная 6-аминопенициллиновая кислота и изопенициллин-N. Развитие микробиологического синтеза позволило наладить очень дешевый способ получения бензилпенициллина (пенициллин G), который также легко ферментативно гидролизуетс до 6-аминопеницилловой кислоты, а последняя

ацилированием по аминогруппе и этерификацией карбонильной группы приводит к огромной серии так называемых полусинтетических пенициллинов. Всего их было синтезировано более 20 тысяч, но применение в медицине нашли лишь несколько десятков.

Естественно, возникает вопрос — для чего такое большое разнообразие антибиотиков одной группы? Основная причина — это, конечно же, легкость возникновения резистентных патогенных микроорганизмов. Поскольку антибиотики продуцируются микроорганизмами, а используем мы их тоже для борьбы с микроорганизмами, то вполне

Схема 11.1.2

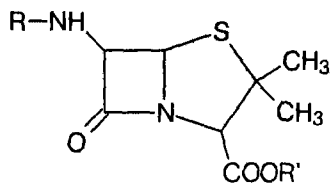


вероятно, что для последних (микробов — носителей инфекций) эти вещества не являются уж слишком чужеродными, “неузнаваемыми”. А потому их биосинтетический, ферментативный аппарат достаточно быстро может либо выработать антитокс, либо видоизменить соответствующие рецепторы. Вот почему и существует постоянная необходимость

обновления этого противоинфекционного оружия. Вторая причина — это поиск более селективных препаратов. Третья — это неустойчивость многих пенициллинов к действию ферментов.

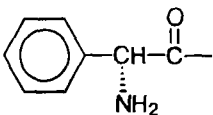
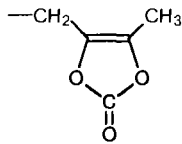
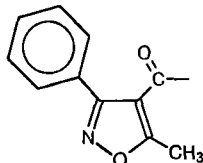
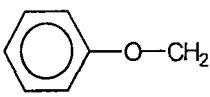
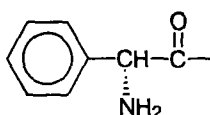
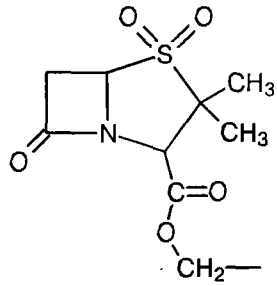
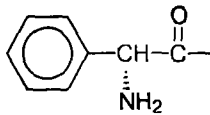
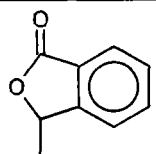
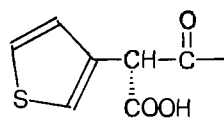
Ниже (табл. 11.1.1) приводится далеко неполный свод пенициллиновых антибиотиков, взятых из справочного издания Merk Index (1996 г.).

Таблица 11.1.1.



Название	R ¹	R ²
Амиксциллин		H
Ампициллин		H
Весампициллин		$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$
Карбенициллин		H
Пенициллин О	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$	H

Таблица 11.1.1 (продолжение).

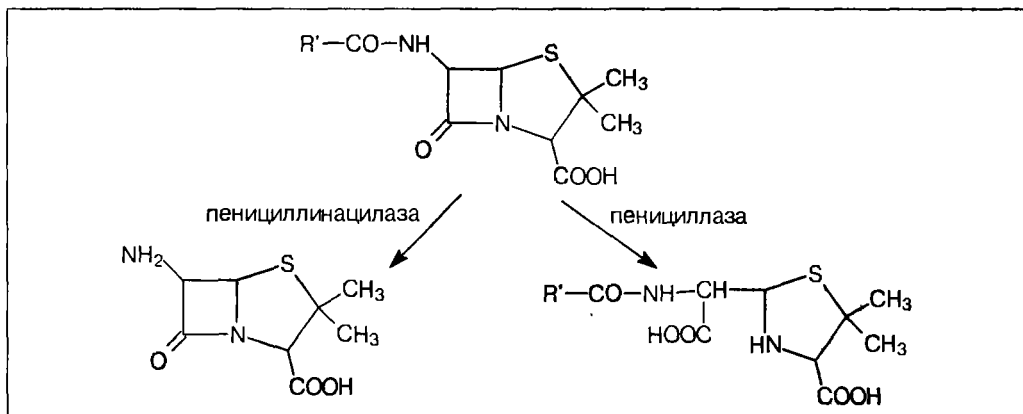
Название	R ¹	R ²
Lenampicillin		
Оксациллин		H
Пенициллин Y		H
Sultamicillin		
Talampicillin		
Ticarcillin		H

Химические свойства пенициллинов определяются набором функциональных групп собственно пенициллинового ядра и функциями заместителей, вводимых при получении полусинтетических производных этого класса. Безусловно, это богатый и пестрый набор реакций. Но следует отметить важные общие свойства пенициллинов: это гидролитическое расщепление их

β-лактамного фрагмента до соответствующих пенициллиновых кислот и гидролиз амидной связи, ведущий к 6-аминопеницилленовой кислоте под действием ферментов.

Кроме того, так как большинство пенициллинов имеют свободную, т.е. незэтерифицированную карбоксильную группу, то они проявляют кислые свойства, что и используется для получения

Схема 11.1.3

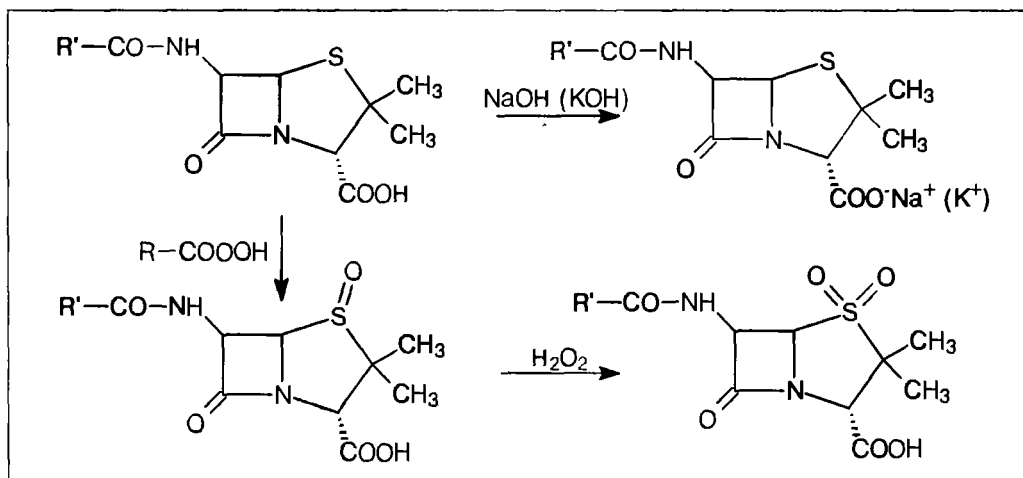


более водорастворимых форм этих антибиотиков переводом их в натриевые или калиевые соли.

Наличие в молекулярном ядре пенициллинов несопряженного атома

серы в сульфидном валентном состоянии позволяет осуществить реакции окисления по этому реакционному центру с образованием как сульфоксидных, так и сульфонных производных.

Схема 11.1.4



По поводу биологической активности пенициллинов отметим, что они представляют собой антибактериальные средства. За небольшим исключением, все они активны по отношению к грам-положительным бактериям. Главное преимущество пенициллиновых антибиотиков — это их низкая токсичность. Широкий спектр производных этого ряда позволяет во многих случаях успешно подбирать необходимый антибиотик. Так, пенициллин N

(карбенициллин) и амоксициллин активны также и против грам-отрицательных бактерий. Ампициллин имеет широкий спектр действия и может быть использован орально, так как не гидролизуется желудочными ферментами. Сложные эфиры ампициллина (декампициллин, ленампициллин, сультамициллин) имеют еще и то преимущество, что они легче усваиваются кишечными стенками, а попав в кровоток — гидролизуются, высвобождая исходный

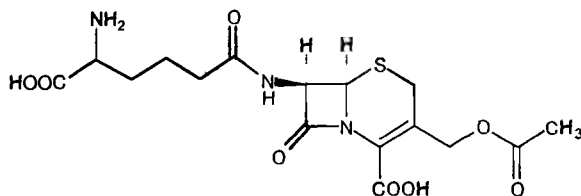
антибиотик, т.е. эти сложные эфиры являются своего рода пролекарствами (про-антибиотиками).

Механизм антибактериального действия пенициллинов основан на блокировании конечной стадии синтеза бактериальной стенки.

Цефалоспорины очень близки по структуре, происхождению и механизму действия к пенициллинам. Достаточно сказать, что первый цефалоспорин С был обнаружен при исследовании антибактериальной активности гриба *Cephalosporium acremonium* вместе с пенициллином N. Оба они проявили активность против грам-отрицательных и грам-положительных бактерий. Но цефалоспорин оказался значительно менее активным, поэтому лечебное лидерство пошло к пенициллинам. Однако впоследствии выяснились следующие важные преимущества цефалоспоринов: они оказались устойчивыми к ферментативному расщеплению

пенициллиназами и практически все они (после получения огромной серии полусинтетических антибиотиков этого типа) проявили активность как против грам-положительных, так и против грам-отрицательных бактерий, т.е. были получены антибиотики широкого спектра действия.

Структура молекулы природного цефалоспорина С имеет следующие характерные моменты: основной ее скелет представлен (так же, как и у пенициллинов) β -лактамным фрагментом, но в отличие от последних, он сконденсирован с шестичленным тиазиновым циклом. Также имеются карбоксильная и амидная функции в соответствующих положениях основного ядра. Важно, что в молекуле цефалоспорина С содержится еще и спиртовая функция аллильного типа, обеспечивающая соединению дополнительные химические возможности (в данном случае, ацилирование).



Цефалоспорин С

Микробиологически доступным является лишь цефалоспорин С, который продуцируется как на натуральной, так и искусственной средах грибами рода *Cephalosporium*. К сожалению, не было найдено ферментов, способных удалять остаток аминокислотной кислоты и таким образом высвобождать 7-амино-цефалоспоровую кислоту, удобную для последующих химических превращений, как это было осуществлено в пенициллиновом ряду. Поэтому химические способы модификации в цефалоспориновом ряду начинаются на одну стадию раньше — с удаления аминокислотного остатка при С⁷. Богатые возможности для получения производных цефалоспорина реакцией

аллильного нуклеофильного замещения открываются за счет высокой подвижности ацетильной группы при С³. Таким образом, общая схема получения полусинтетических производных цефалоспоринов имеет следующий вид (схема 11.1.5).

Первая стадия — это гидролиз с использованием силильной защиты, вторая стадия — нуклеофильное замещение (Nu-H — нуклеофильный реагент), третья стадия — электрофильное замещение (R-X — электрофильный реагент). Кроме того, следует отметить еще способ химической модификации цефалоспоринов переводом их в дезацетоксипроизводные, что открывает дополнительные возможности варьирования их структур (схема 11.1.6).

Схема 11.1.5

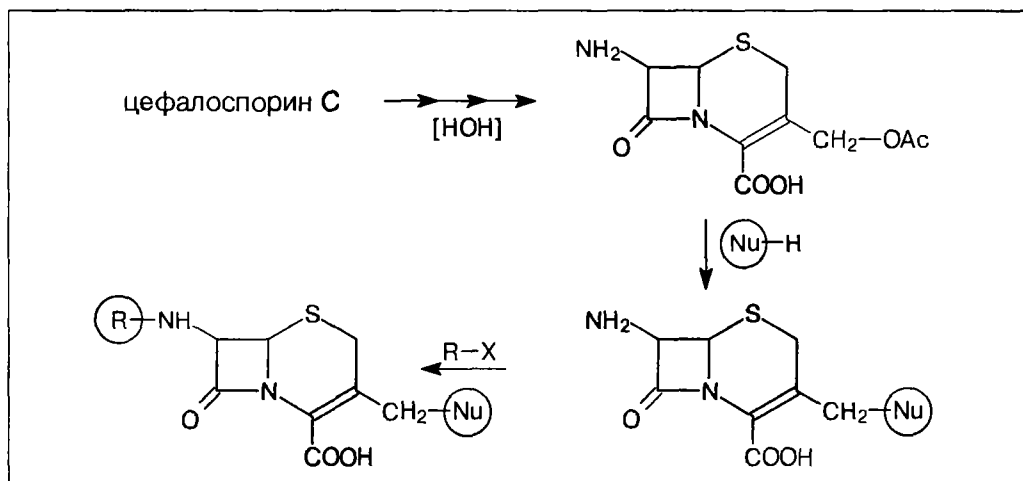
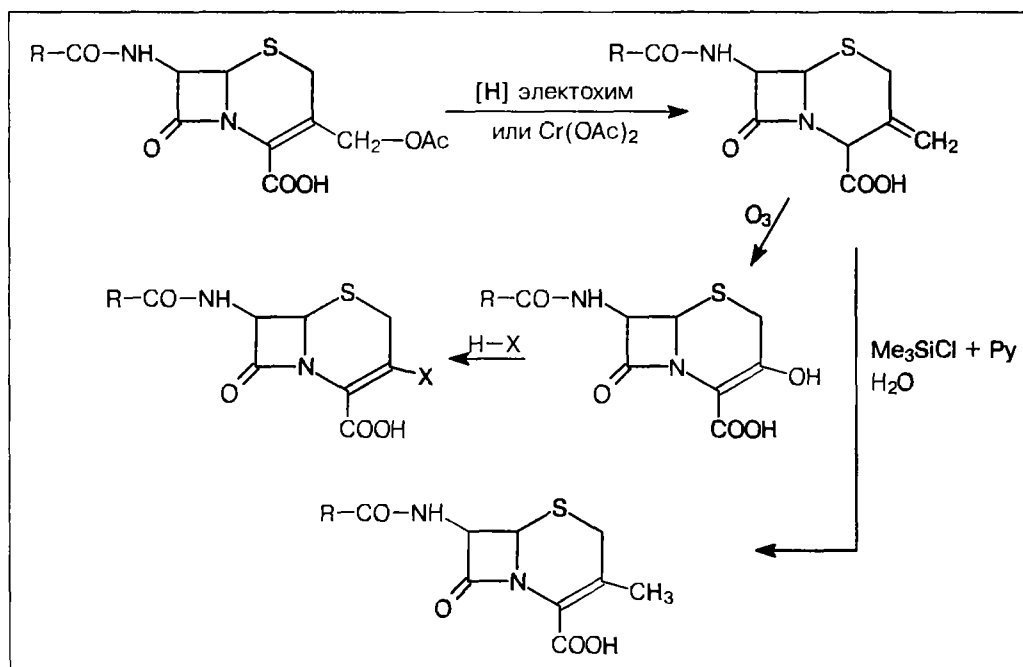


Схема 11.1.6

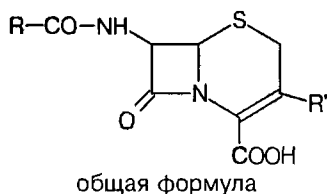


Такими способами было получено более 30 000 соединений цефалоспоринового ряда, из которых около 30 представителей нашли достаточно эффективное применение в лечебной практике (табл. 11.1.2-11.1.5).

Как видно из таблиц, цефалоспорины представлены препаратами нескольких поколений, в которых постепенно

увеличивается широта спектра их действия, особенно по отношению к грамотрицательным бактериям, включая синегнойную палочку. Наиболее активные в последнем плане антибиотики — цефтазидим и цефоперазон. К настоящему моменту уже идут наработки цефалоспоринов 4-го поколения, примерами которых могут служить цефепим

Таблица 11.1.2.
Полусинтетические цефалоспориновые антибиотики.



Название	R	R'
Цефалотин		$-\text{CH}_2-\text{OCOCH}_3$
Цефалоридин		$-\text{CH}_2-\text{N}^+\text{C}_6\text{H}_5$
Цефизолин		$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2\text{S}-\text{CH}_3$
Цефалексин		$-\text{CH}_3$
Цефаклор		$-\text{Cl}$
Цефадроксил		$-\text{CH}_3$
Цефатризин		$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2\text{S}-\text{CH}_3$

Таблица 11.1.3.
Цефалоспорины 2-го поколения

Название	R	R'
Цефамандол		$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_4\text{S}-\text{CH}_3$

Таблица 11.1.3 (продолжение).

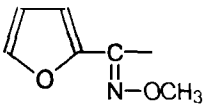
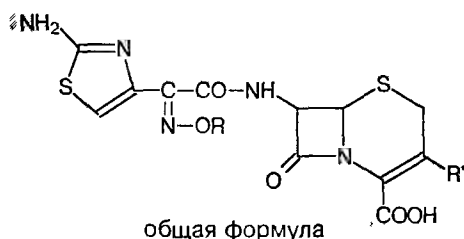
Название	R	R'
Цефуроксим		$-\text{CH}_2-\text{OCONH}_2$

Таблица 11.1.4.
Цефалоспорины 3-го поколения



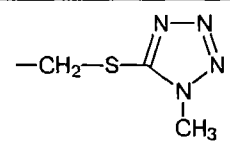
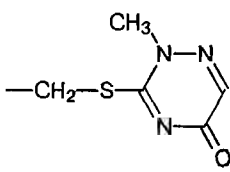
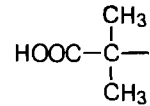
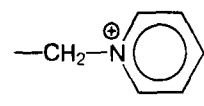
Название	R	R'
Цефотаксим	CH_3-	$-\text{CH}_2-\text{OCOCH}_3$
Цефменоксим	CH_3-	
Цефтриаксон	CH_3-	
Цефтазидим		
Цефиксим	$\text{HOOC}-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}=\text{CH}_2$

Таблица 11.1.5.
Цефалоспорины 3-го поколения

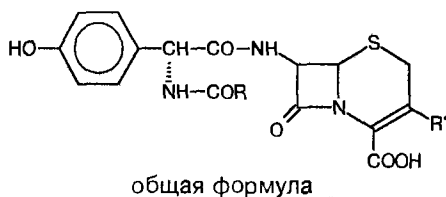
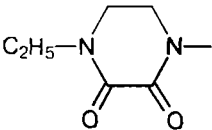
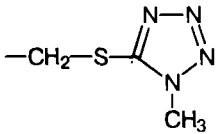
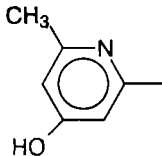
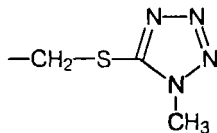


Таблица 11.1.5 (продолжение).

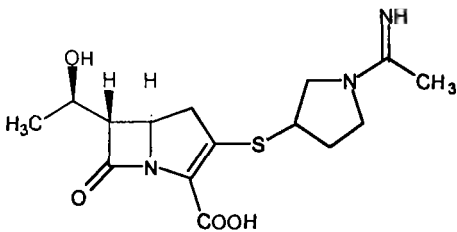
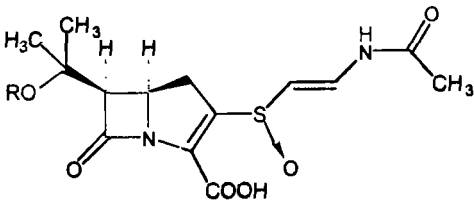
Название	R	R'
Цефоперазон		
Цефпирамид		

и цефклидин (см. Merk №1973 (Cefepime) и №1970 (Cefelidin)).

Карбапенемы — ближайшие аналоги пенициллинов, в структуре которых отсутствует гетероциклический атом серы. Антибиотики этой группы обладают широким спектром антибактериальной активности и эффективно ингибируют β -лактамазы (табл. 11.1.6). Продуцируются они различными микроорганизмами рода *Streptimices*. Из этой группы β -лактамных антибиотиков выделяются своей эффективностью

меропенем с высокой активностью против грам-положительных и грам-отрицательных бактерий и стабильный к воздействию дегидропептидазы-I (DHP-I) имепенем. Но последний, при своей мощности антибиотического действия, дезактивируется ферментом DHP-I. Эта проблема в случае имепенема разрешается обычно совместным введением в организм ингибитора этого фермента, а введение циластатина сильно увеличивает эффективность антибиотика (см. табл. 11.2.1).

Таблица 11.1.6.
Карбапенемы

Название	Структура
Панипенем	
Карпетимицины	

Карпетимицин A: R = H
Карпетимицин B: R = SO₃H

Таблица 11.1.6 (продолжение).

Название	Структура
Меропенем	
Имепенем	
Циластатин — ингибитор DHP-I, стабилизатор имепенема <i>in vitro</i>	

Пенициллины и цефалоспорины имеют в качестве своих аналогов кислородные производные — *оксапенымы* и *оксацефалоспорины* (табл. 11.1.7).

Имеется также группа моноциклических β -лактамных антибиотиков, т.е. в их структуре присутствует только четырехчленный азетидиновый цикл.

Таблица 11.1.7.
Оксацефалоспорины

Название	Структура
Моксалактам	
Фломоксеф	

Таблица 11.1.7 (продолжение).

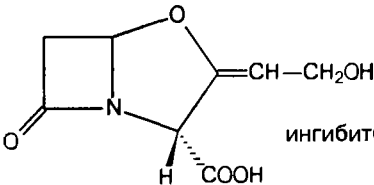
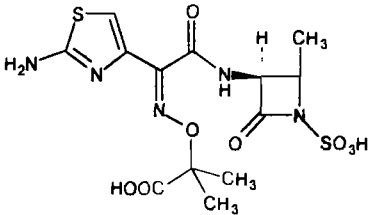
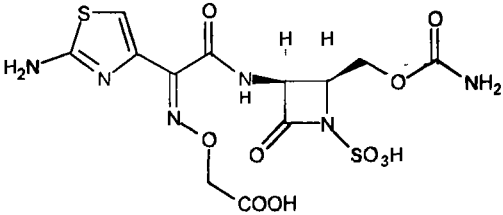
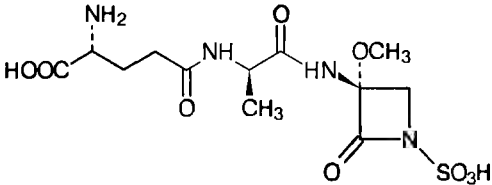
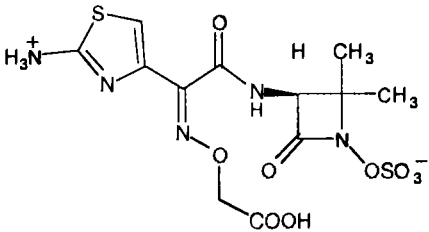
Название	Структура
Клавулановая кислота	 ингибитор β-лактамазы

Таблица 11.1.8.
Моноциклические β -лактамы

Название	Структура
Мазтреонам	
Carumonam	
Сульфазецин	
Тигемонам	

Эти антибиотики продуцируются микроорганизмами родов *Acetobacterium*, *Gluconobacterium*, *Chromobacterium*,

некоторыми видами *Pseudomonas*. Ряд антибиотиков этой структуры получают химическим синтезом (табл. 11.1.8).

11.2. Тетраценовые антибиотики

Таким названием можно объединить две группы антибиотиков, имеющих тетрациклический углеводородный скелет (тетрациклины и антрациклины): все фрагменты их молекул циклогексановые — как насыщенные, так и ненасыщенные в различной степени, вплоть до ароматических. Химические структуры этих антибиотиков можно представить как производные ароматического конденсированного углеводорода **тетрацена**, полученные серией реакций гидрирования, окисления, замещения и др. Биохимически они также образуются по единому поликетидному

пути биосинтеза. По типу и спектру биологического действия эти две группы антибиотиков различаются столь существенно, что можно сказать — кардинально. Тетрациклины — антибактериальные препараты, антрациклины — антинеопластики, т.е. вещества, обладающие противоопухолевой активностью.

Тетрациклины продуцируются микроорганизмами *Streptomyces aureofaciens*, *Str. Rimosus*, *Nocardia sulfurea*. Известно около 40 природных и примерно 3000 синтетических тетрациклинов, описываемых общей формулой (табл. 11.2.1):

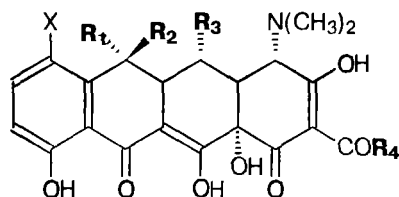
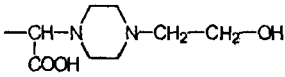


Таблица 11.2.1.
Природные и полусинтетические тетрациклины.

Название	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
Тетрациклин	H	CH ₃	OH	H	NH ₂
Хлортетрациклин	Cl	CH ₃	OH	H	NH ₂
Окситетрациклин	H	CH ₃	OH	OH	NH ₂
Бромтетрациклин	Br	CH ₃	OH	H	NH ₂
Полусинтетические					
Ролитетрациклин	H	CH ₃	OH	H	—NH—CH ₂ —N 
Метациклин	H	C 	H ₂ 	OH	NH ₂
Доксициклин	H	CH ₃	H	OH	NH ₂
Апициклин	H	CH ₃	OH	H	

Но если в ряду β-лактамов антибиотиков практическую значимость

в наибольшей степени приобрели полусинтетические препараты, то в случае

тетрациклинов все-таки доминируют природные соединения, которые достаточно хорошо образуются при культивировании на искусственных средах. Так, при наличии в культуральной жидкости NH_4Cl продуцируется хлортетрациклин, при замене хлористого аммония на KBr продуцируется бромтетрациклин, окситетрациклин образуется в стандартной жидкой среде в условиях усиленной аэрации и т.д.

Тетрациклины — антибиотики широкого спектра действия. Они активны в отношении грам-отрицательных и грам-положительных бактерий, риккетсий, некоторых крупных вирусов и простейших. Они устойчивы к действию различного рода гидролаз, к ним медленнее развивается резистентность микроорганизмов. К их недостаткам следует отнести различные побочные эффекты. Механизм антимикробного действия тетрациклинов основан на ингибировании ими биосинтеза белка микробной клетки.

Молекулы тетрациклинов имеют достаточно развитую π -систему, оснащенную комплектом функциональных групп, что обеспечивает соединениям поглощение видимого света обычно в голубой области спектра (окраска веществ желтая). Наличие фенольных, спиртовых, енольных, карбонильных, аминных и амидных функций сообщает этим соединениям свойства, им соответствующие. Особо можно отметить способность тетрациклиновых

соединений к комплексообразованию с катионами многовалентных металлов (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+} и т.д.) и солеобразованию с органическими и неорганическими кислотами (лимонной, борной и др.). Первый тип реакций обеспечивается фенольно-карбонильным фрагментом, второй тип — взаимодействием с диметиламинной функцией.

Антрациклины — другая группа антибиотиков с тетраценовым углеродным скелетом, продуцируемая актиномицетами *Streptomyces coeruleorubidus*, *Str. Peuceticus*, *Actionomadura carminata*. Три анелированных цикла молекул антрациклинов формируют фрагмент антрахинона, четвертый цикл обычно насыщенный и содержит ряд варьируемых функций. Ароматические циклы в различной степени гидроксильированы, а одна из спиртовых групп насыщенного цикла образует О-гликозидную связь с моно- и олигосахаридами различной, часто экзотической структуры.

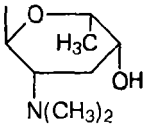
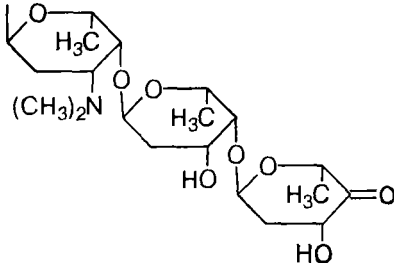
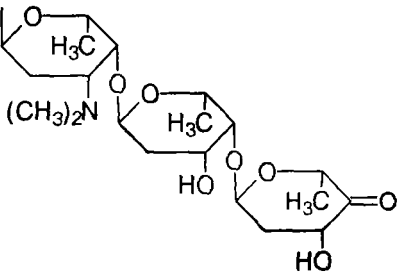
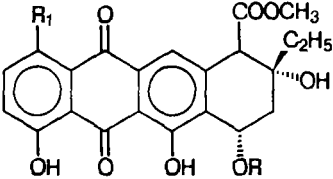
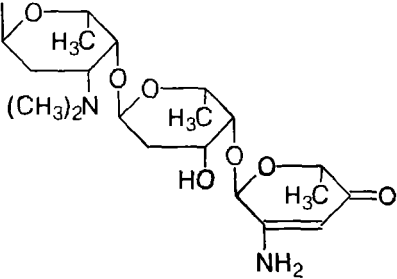
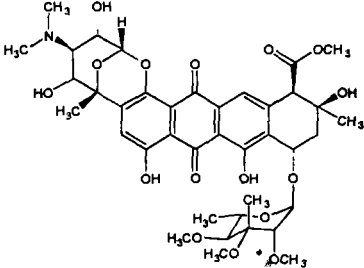
В отличие от тетрациклинов, эта группа антибиотиков обладает кроме антибактериальной активности свойствами антинеопластиков и потому (что очень важно) используется в химиотерапии раковых заболеваний (лимфосаркомы, саркомы мягких тканей, острые лейкозы, ретикулосаркомы, рак молочной железы и некоторые другие).

Наиболее важные антрациклиновые антибиотики представлены в **табл. 11.2.2.**

Таблица 11.2.2.

Название	Структура
Рубомицин (дауномицин): $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$; $\text{R}^2 = \text{CH}_3$;	
Доксорубимицин (адриамицин): $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$; $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{OH}$;	
Карминомицин: $\text{R}^1 = \text{OH}$; $\text{R}^2 = \text{CH}_3$;	
Идарубицин: $\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{CH}_3$.	

Таблица 11.2.2 (продолжение).

Название	Структура
Пирромицин: R =  ; R'=OH;	
Цинерубин А: R = 	
R'=OH	
Аклациномицин А: R = 	
R'=H	
Рудольфомицин: R = 	
R' = OH	
Ногаламицин	

Необычная активность этого класса антибиотиков стимулировала работы по получению полусинтетических их производных, но удовлетворительного результата в этом случае не было получено — природные представители остались более эффективными.

Наличие в структуре этих соединений антрахинонового фрагмента, как основного, во многом определяет особенности их свойств. Во-первых, хиноидная функция является хромофором и потому все представители антрациклинов ярко окрашены — от желтого до красного. Сочетание хиноного и фенольного фрагмента позволяет им образовывать еще более яркие и прочные комплексы с соединениями

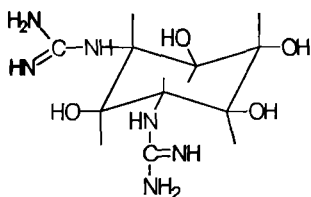
многовалентных металлов, которые являются красителями ализаринового типа.

Другое важное свойство антрахинонов определяется энергетикой их граничных молекулярных орбиталей: это эффективные электроноакцепторы, что позволяет им образовывать комплексы переноса заряда, а в сочетании с планарностью трициклического фрагмента — образовывать такие комплексы с парами Уотсона-Крика в структурах ДНК. Другими словами, антрациклиновые антибиотики могут интеркалировать двойную спираль ДНК и тем самым ингибировать их биосинтез — на этом основано противоопухолевое действие данного класса препаратов.

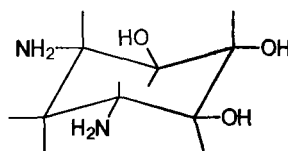
11.3. Аминогликозидные антибиотики

Аминогликозидные антибиотики характеризуются обязательным присутствием в молекуле остатков аминосахаров,

а ключевыми фрагментами являются полифункциональные аминоциклогексанола — стрептидин и 2-дезоксистрептамин.



Стрептидин



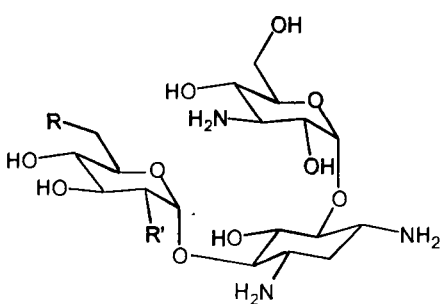
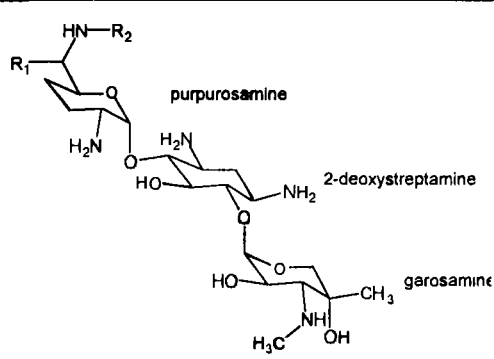
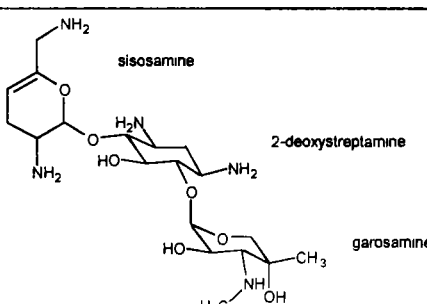
2-дезоксистрептамин

Стрептидин содержит две гуанидиновые функции, и потому является более сильным основанием, чем дезоксистрептамин. Все заместители этих двух циклогексановых производных имеют экваториальную ориентацию, что служит серьезным препятствием инверсии их кресловидной конформации, так как переход в полностью (пента- или гекса-) аксиально ориентированные формы энергетически слишком невыгоден.

Указанные аминоциклогексанола являются агликонами о-гликозидов различных аминосахаров (как моносахаров, так и олигосахаридов), которые как правило, образуют α-гликозидную

связь. Наличие у этих агликонов нескольких гидроксильных групп позволяет им выступать в этой роли несколько раз — как правило, дважды. Важным структурным моментом всех аминогликозидных антибиотиков является то, что весьма часто в их молекулы встроены фрагменты аминосахаров L-конфигурации (L-глюкоза, L-арабиноза, L-липсоза), что очевидно связано с необходимостью обеспечения этим антибиотикам определенной степени стабильности в среде обитания, так как вполне очевидно, что такие вещества будут плохо усваиваться (поедаться) другими организмами. Это оказалось кстати и для человека, поскольку обеспечивается

Таблица 11.3.2.
Аминогликозидные антибиотики ряда 2-дезоксистрептамина.

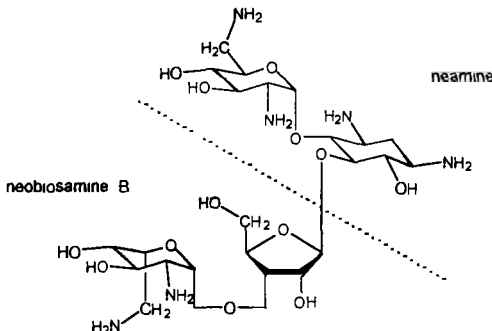
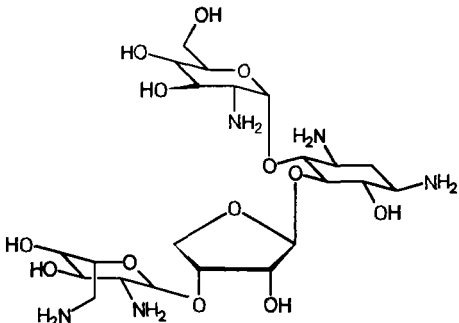
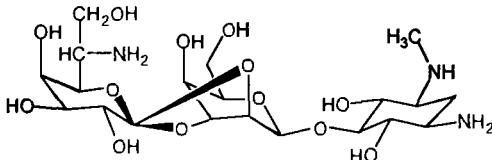
Название	Структура	Источник и свойства
Канамицины	 Канамицин А: R = -NH₂; R' = -OH Канамицин В: R = -NH₂; R' = -NH₂ Канамицин С: R = -OH; R' = -NH₂	Из <i>Str. Kanamyceticus</i> , канамицин А — главная компонента. Более активен и менее токсичен, чем стрептомицин. Используется в качестве противотуберкулезного препарата, при лечении сибирской язвы, гонореи.
Амикацин	вместо -NH₂ (при С¹) — NH-CO-CH-CH₂-CH₂-NH₂OH	Полусинтетические производные канамицина А. Подавляют рост патогенных бактерий, резистентных к канамицину.
Дидекацин	Один аминогликозидный остаток представлен ди-дезоксид L формой	
Гентамицины	 Гентамицин С₁: R₁ = R₂ = CH₃ Гентамицин С₂: R₁ = CH₃; R₂ = H Гентамицин С_{1a}: R₁ = R₂ = H	Образуются культурой <i>Micromonospora purpurea</i> . Подавляют развитие как грам-положительных, так и грам-отрицательных бактерий, в том числе <i>Proteus</i> и <i>Pseudomonas</i> .
Сизомицин		Продуцируется <i>Micromonospora inyoensis</i> , обладает широким спектром антимикробного действия.

иногда могут быть существенно дезоксидированы (сизомицин и ему подобные).

Вторая существенная группа 2-дезокси-стрептаминовых аминогликозидных антибиотиков представлена соединениями, в которых ключевой аминотетрагидрометил связан с аминодисахаридным остатком по одному гидроксилу

и аминомоносахаридным остатком по второму (последнему) гидроксилу. Здесь же имеются и представители только с олигосахаридным фрагментом (гигромицин В) с весьма необычной модификацией гликозидной связи внутри дисахарида: можно сказать, речь идет о двойной гликозидной связи (1-2', 1-3').

Таблица 11.3.3.
Аминогликозидные антибиотики ряда 2-дезоксистрептамина — вторая группа.

Название	Структура	Источник и свойства
Неомицин В		Продуцируется <i>Strept. Fradiae</i> в виде комплекса антибиотических субстанций. Отличается высокой стойкостью при хранении (2 года — как в растворе, так и в твердом состоянии). Более активен к <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, чем стрептомицин.
Парамомицин		Продуцируется различными видами <i>Streptomyces</i>. Кроме антибактериального действия, проявляет антиамебный терапевтический эффект.
Гигромицин В		Продуцируется <i>Strept. Hygroscopicus</i>. Обладает антигельминтной активностью, используемой в ветеринарии.

11.4. Пептидные антибиотики

Антибиотики этой группы широко распространены в природе, они продуцируются различными видами актиномицетов, бактерий, грибов и весьма разнообразны по своему химическому строению — столь разнообразны, что их химическая классификация становится размытой, т.е. можно выделить слишком много различных подгрупп. Поэтому мы ограничимся лишь анализом наиболее типичных структур, ярких примеров и тех структурных особенностей, которые являются достаточно общими.

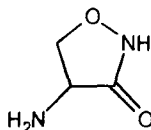
В первую очередь, мы должны, конечно же, отметить, что антибиотики этого типа обязательно содержат аминокислоты: количество аминокислотных остатков может варьироваться от нескольких единиц (антибиотик циклосерин образован только одной аминокислотой) до нескольких сотен (неокарциностаин содержит 109 аминокислот, аспарагиназы и того более: их молекулярная масса колеблется от 30 до 130 тысяч Дальтон).

Во вторую очередь следует обратить внимание на “качество” аминокислот, участвующих в образовании пептидных антибиотиков: это могут быть как обычные протеиногенные α -L-аминокислоты, так и непротеиногенные аминокислоты,

кроме того — здесь сплошь и рядом участвуют α -аминокислоты D-конфигурации. А если учесть различные оксикислоты, вклинивающиеся в полипептидные цепочки, то можно увидеть, насколько разнообразно “качество” субъединиц, участвующих в построении молекулярных структур пептидных антибиотиков.

Третий, достаточно общий структурный фактор пептидных антибиотиков — это вид полипептидной (или депсипептидной) цепочки: либо это открытая классическая цепь, либо циклополипептидная структура, либо комбинированная система из цикла и открытой цепочки, либо система нескольких небольших циклов.

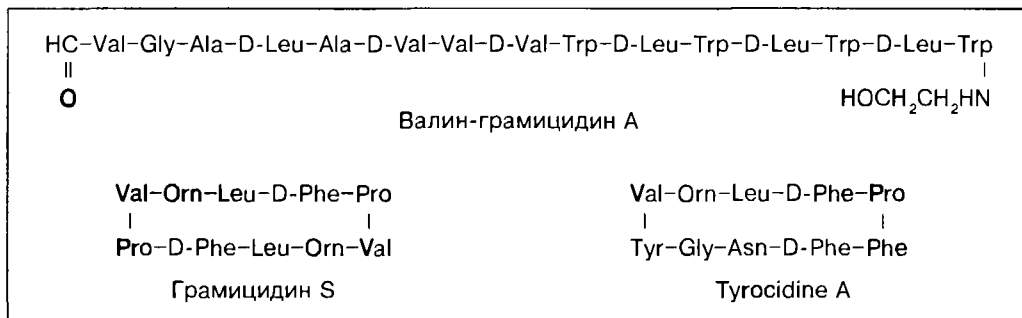
Пептидным антибиотиком минимальной структуры можно считать циклосерин, который и назвать-то пептидным мы можем условно (поскольку в нем нет классических пептидных связей), на том лишь основании, что он образован из серина D-конфигурации с фрагментом $-\text{CO}-\text{NH}-$. По химической структуре он относится к гетероциклам оксазолам, проявляет противотуберкулезную активность, продуцируется *Streptomyces gariphalus*, *Str. Orchidaceus* и др., но в настоящее время его получают синтетическим путем.



Представителями достаточно простых полипептидных антибиотиков являются грамицидины А, В, С и D (линейные) и грамицидин S (циклический), продуцируемые *Bacillus brevis* (схема 11.4.1). Все они образованы протеиногенными аминокислотами, с той лишь особенностью, что некоторые из них имеют D-конфигурацию — D-Leu, D-Val, D-Phe, а в общем балансе их преобладают гидрофобные аминокислоты. Их биологический эффект связан с нарушением

ионного транспорта через мембраны бактерий: линейные грамицидины (А) встраиваются в мембрану в виде димерной спирали с осевой полостью, которая выполняет роль ионного канала; циклически грамицидины (S) выполняют ту же роль, но только по другому механизму — по механизму “гость-хозяин”, когда ион включается внутрь макроцикла и в таком виде транспортируется через мембрану клетки. Этими же микробами продуцируются весьма

Схема 11.4.1



близкие по структуре циклополипептидные антибиотики туроцидины.

Очень разнообразны пептидные антибиотики, образованные непротеиногенными аминокислотами: как правило, это циклополипептиды (схема 11.4.2).

Они очень разнообразны и по биологической активности — от росторегулирующей (бацитрацин А), что используется в ветеринарии, до туберкулостатической (туберактиномицин, капреомицин).

Схема 11.4.2

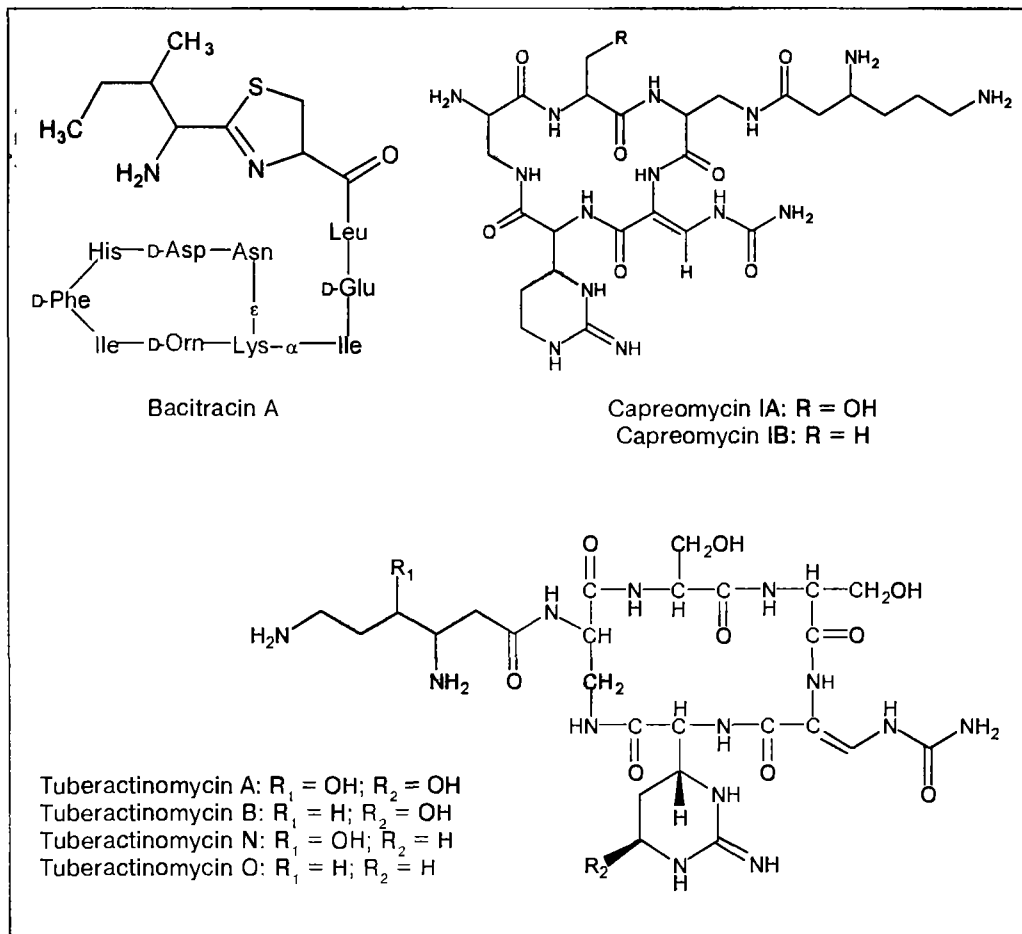
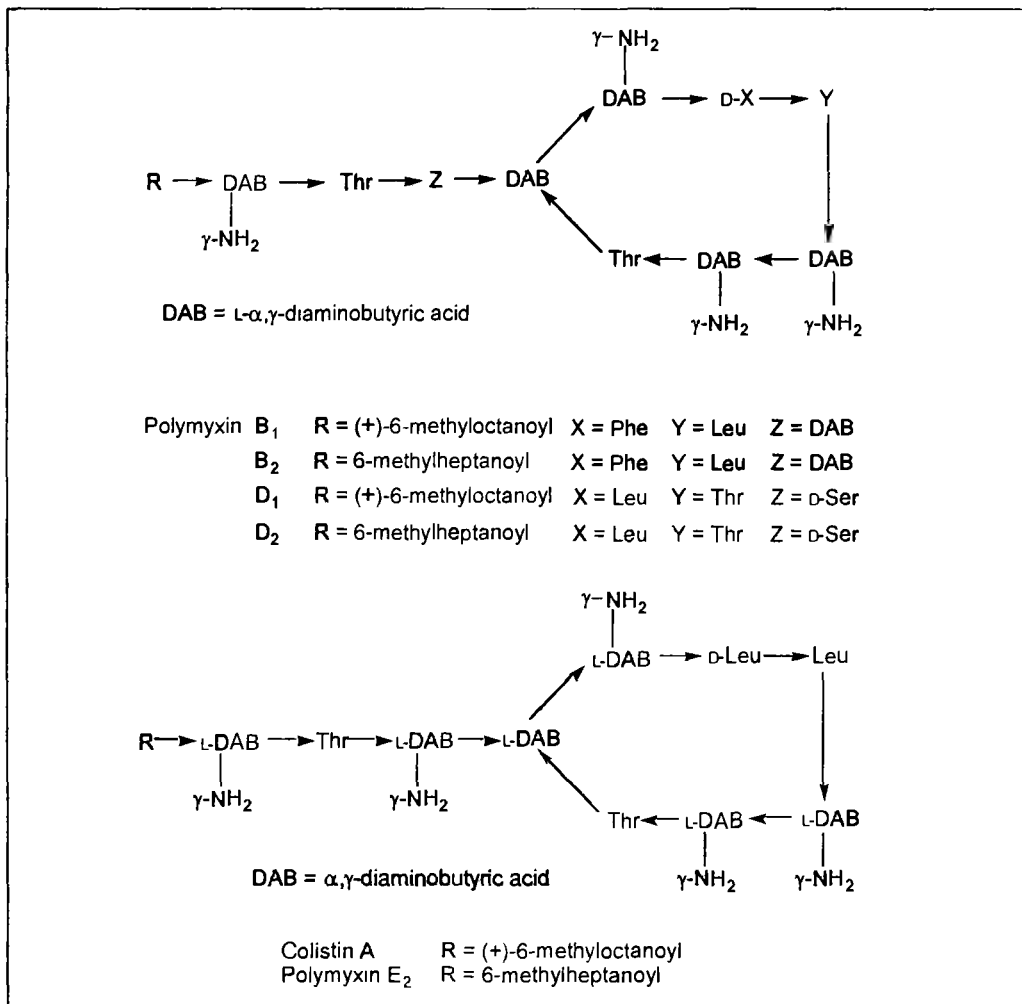


Схема 11.4.3



К этой же подгруппе полипептидных антибиотиков относятся полимиксины, продуцируемые различными штаммами *Bacillus polymyxa* и *B. Circulans* (схема 11.4.3), важной биологической особенностью которых является высокая активность по отношению к грам-отрицательным бактериям, особенно к *Pseudomonas aeruginosa*, что и используется в медицинской практике.

Из культуры молочнокислого стрептококка *Streptococcus lactis* выделена группа полипептидных антибиотиков низинов, представленных полициклической полипептидной структурой, все циклы которой сформированы специфическими

сульфидными мостиками на базе не-протеиногенной аминокислоты лантионина $[\text{HOOC}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-]_2\text{S}$, и ее 3-метилзамещенного производного. В построении этого антибиотика принимают участие также ненасыщенные ($\Delta^{2,3}$) аминокислоты (схема 11.4.4).

Характерными структурными элементами этого антибиотика являются неопределенные аминокислоты дегидроаланин и дегидроаминомасляная кислота, которые способны взаимодействовать с сульфгидрильными ($-\text{SH}$) группами некоторых ферментов, на чем и основано (как предполагают) их биологическое действие. Он активен против

Схема 11.4.4

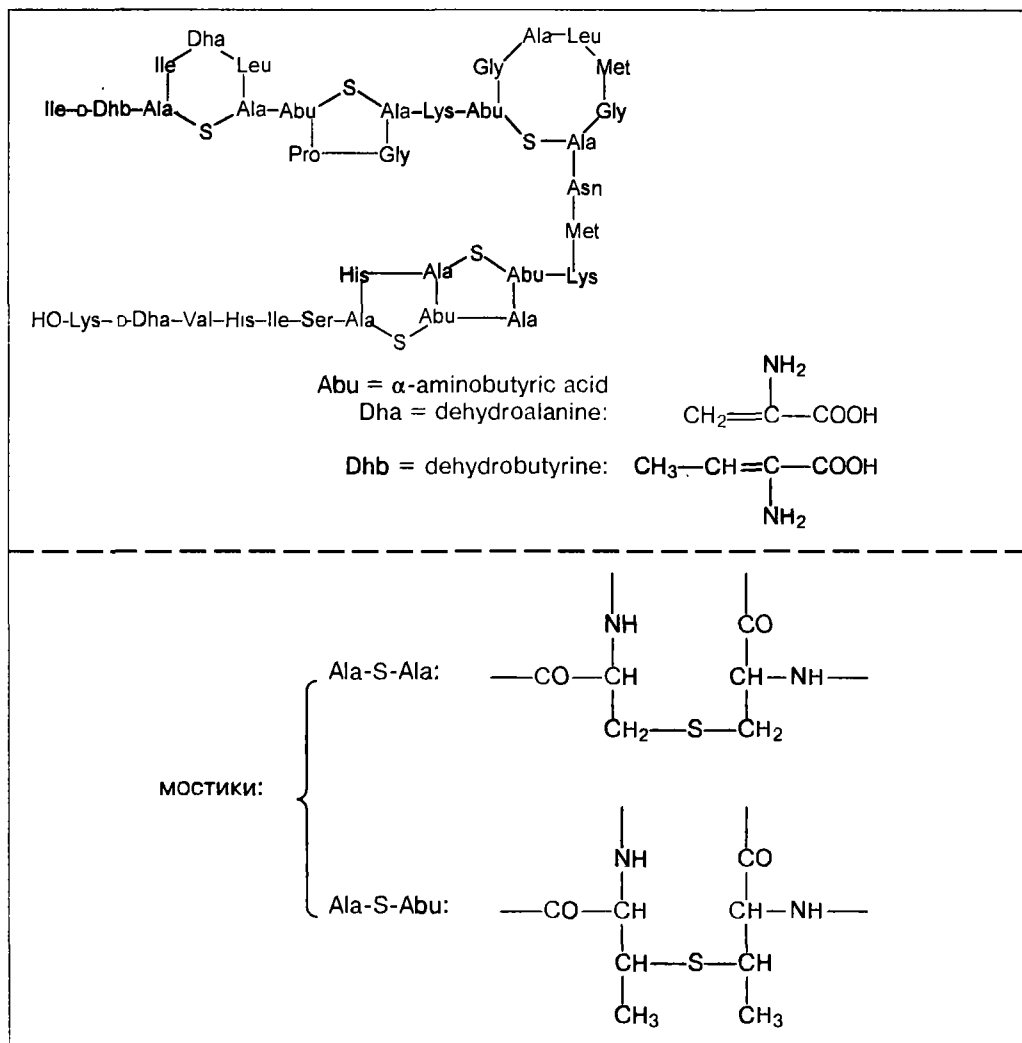
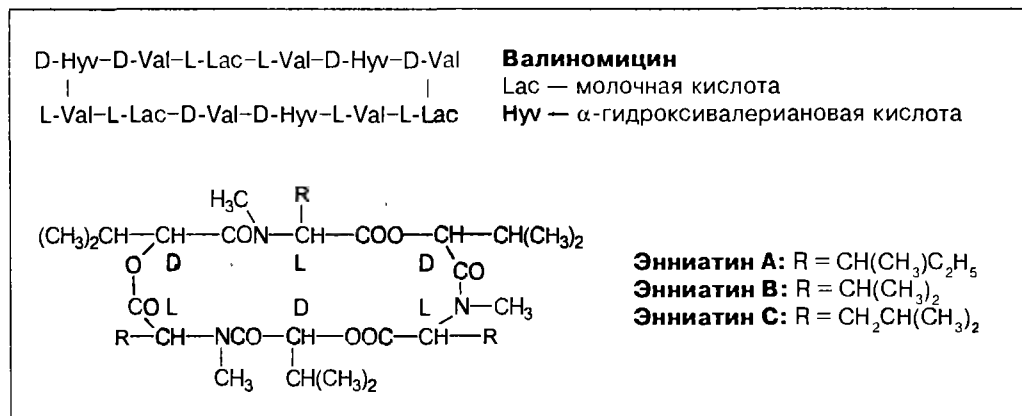


Схема 11.4.5



многих грам-положительных бактерий, некоторых кислотоустойчивых бактерий, в том числе, спорообразующих бактерий и используется как пищевой консервант сыра, овощей, фруктов.

К пептидным антибиотикам можно отнести и биологически активные депсипептиды валиномицин (*Streptomyces fulvissimus*) и энниатины (грибы рода *Fusarium*), которые являются

природными ионофорами (схема 11.4.5). Они весьма близки по химической структуре, но валиномицин более специфический агент по отношению к ионам K^+ , на чем и основана его активность. В его присутствии проницаемость мембран чувствительных бактериальных клеток увеличивается в 10^3 раз, а это неминуемо приводит к их гибели.

11.5. Макролидные антибиотики

Антибиотики этой группы представлены природными соединениями, имеющими структуру макроцикла с обязательным сложноефирным фрагментом, т.е. их можно считать макроциклическими лактонами, однако встречаются и макроциклы с амидной связью — макроциклические лактамы. Размер цикла может колебаться от представителя к представителю в достаточно широком интервале, с числом атомов в цикле от 8 до 38. Кроме того, характерными структурными фрагментами этих веществ являются олефиновые связи в цикле, а также остатки моно- и дисахаридов в боковой цепи. Особенностью химических свойств макролидных антибиотиков можно считать высокую стабильность этих лактонов к щелочному гидролизу, несвойственному для обычных (γ - и δ -) лактонов.

Продуцируются они, в основном, актиномицетами и стрептомицетами, выделяются из культуральных фильтратов экстракцией органическими растворителями и очищаются хроматографическими методами. Ввиду сложности их структур синтетически эти антибиотики практически не получают, вместо этого химически модифицируют природные субстанции, образуя таким образом полусинтетические макролидные антибиотики.

Макролидные антибиотики подавляют рост грам-положительных бактерий, в том числе пенициллин-резистентных штаммов стафилококков и микоплазм, грам-отрицательных кокков, спирохет, больших вирусов и простейших.

Антибиотики подгруппы *полиеновых* макролидов обладают как правило антифунгицидной активностью и инертностью по отношению к бактериям.

Активность макролидных антибиотиков определяется механизмом ингибирования белкового синтеза в микроорганизмах. Кроме спектра действия, их также положительно характеризует низкая токсичность: $LD_{50} = 1-3$ г/кг (мыши).

В определенной степени, антибиотики этой группы можно классифицировать по размеру цикла. Ниже приведены наиболее типичные представители макролидных антибиотиков.

Сравнительно небольшим размером цикла обладают эритромицины — четырнадцать атомов. Циклическая система этих антибиотиков не содержит олефиновых связей, но в существенной степени гидроксильирована. Из природных источников *Str. erythreus* выделены эритромицины А, В, С, а также получен также ряд полусинтетических производных эритромицина (кларитромицин, диритромицин). Недавно из морских беспозвоночных асцидий *Lissoclinum sp.* был выделен хлорированный 14-атомный макролид с мощной цитотоксической активностью (эффективен в концентрации 0,01 мг/мл) — гатерумалид (схема 11.5.1).

Достаточно многочисленна группа макролидов с 16-ю углеродными атомами в цикле и сопряженной диеновой системой (их можно обозначить как [16]-диены) с альдегидной группой

Схема 11.5.1

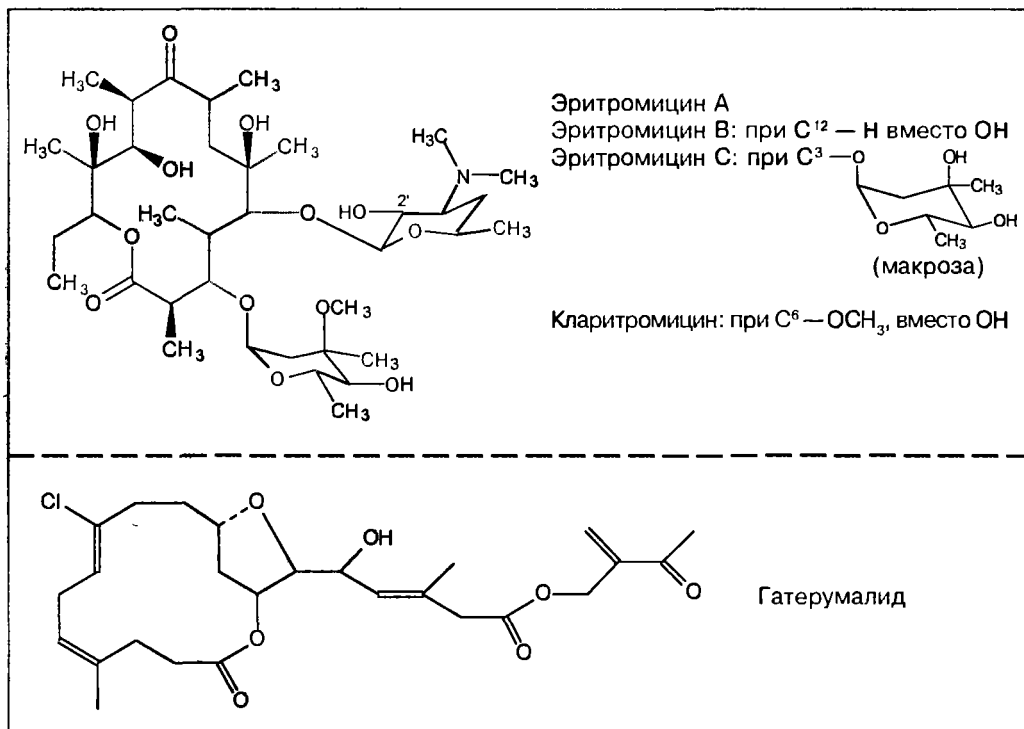


Схема 11.5.2

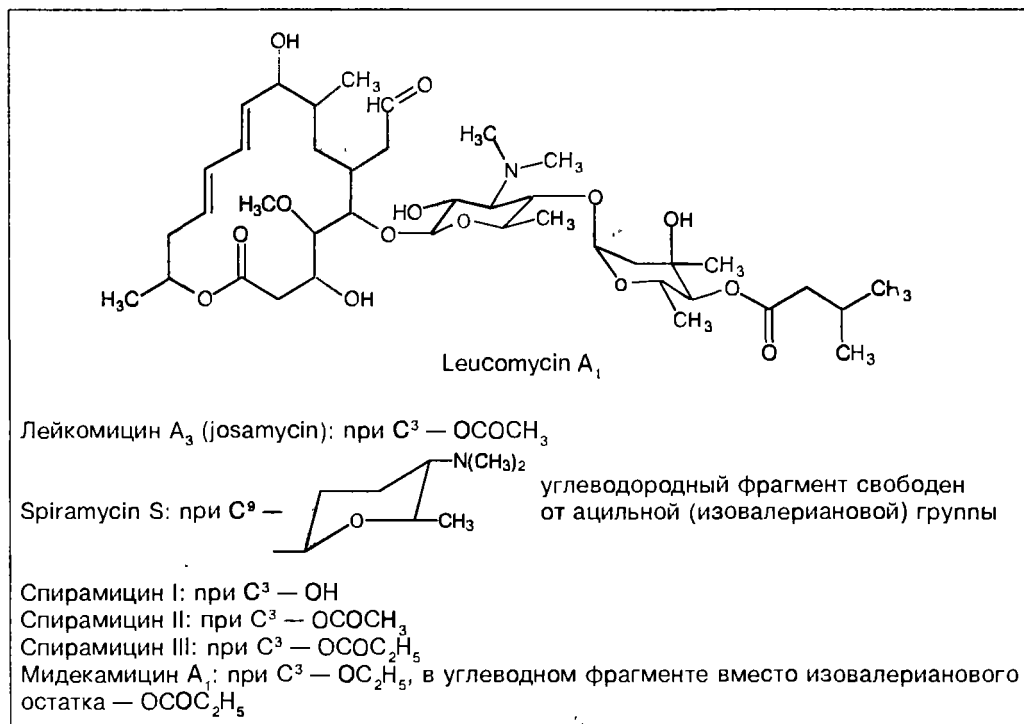
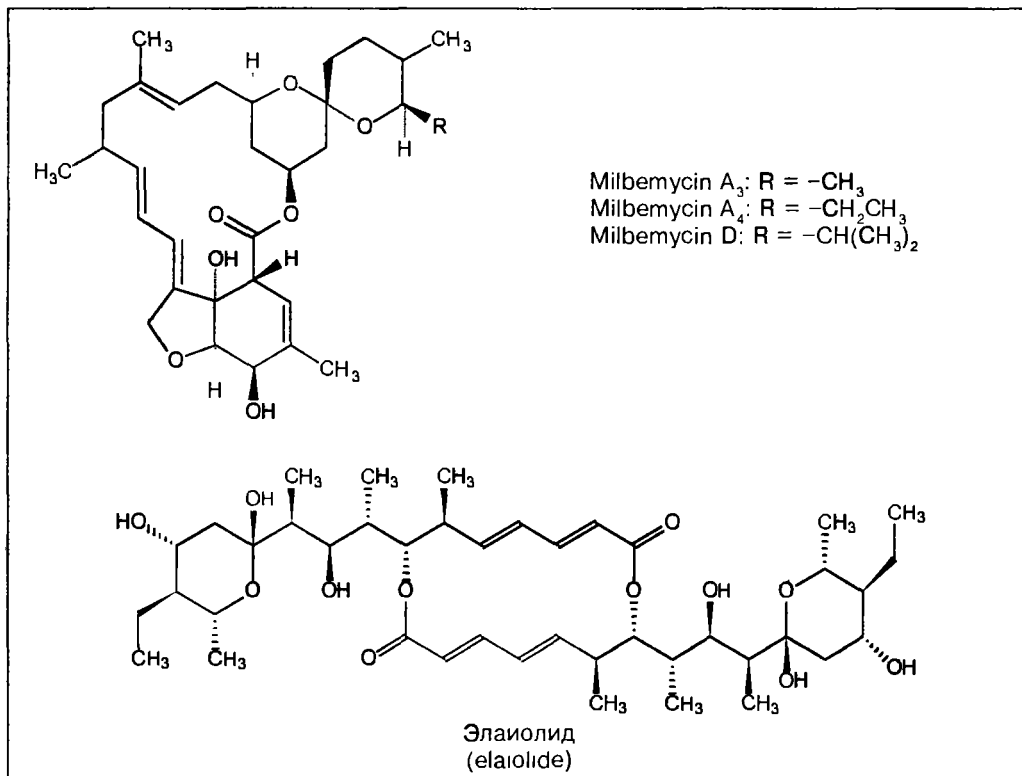


Схема 11.5.3



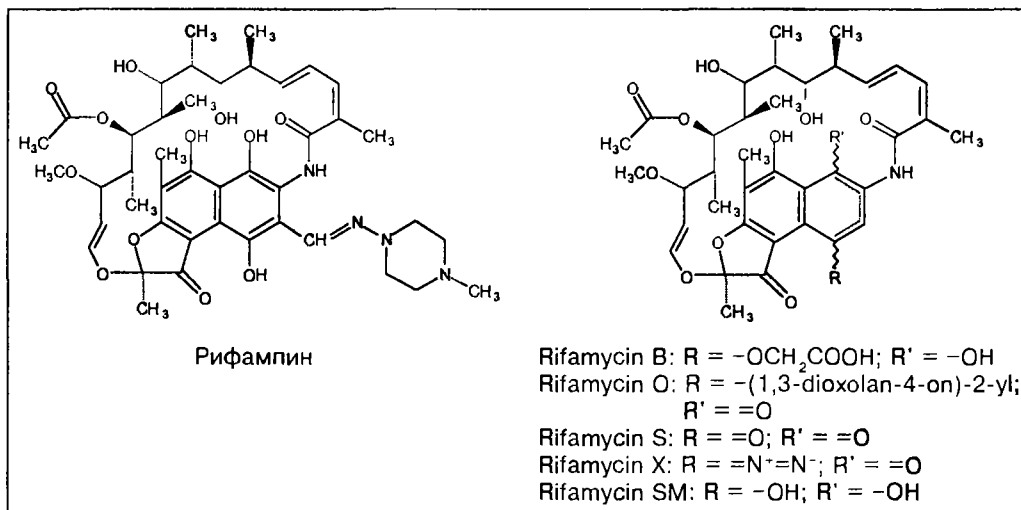
и аминсахаридными остатками в боковой цепи. К ним относятся лейкомицины, спирамицины, мидекамицины и некоторые другие (схема 11.5.2).

Другая группа макролидных антибиотиков такого же размера цикла представлена мильбемицинами, в молекуле которых имеется три двойные связи и несколько кислородных гетероциклов. Отличительной особенностью этих антибиотиков является характер их биологической активности — акарицидная и антипаразитарная. Сюда же мы включим 16-членный макролид элаиолид, имеющий два лактонных фрагмента в цикле, который выделен из культуры *Streptomyces melanosporus*, активен против гельминтов *Trichomonas vaginalis*, ингибирует активность K⁺-зависимой аденозинтрифосфатазы (схема 11.5.3).

Оригинальной химической структурой обладает группа макролидных антибиотиков — рифамицинов, выделяемых

иногда в самостоятельную группу антибиотиков ансамицинов, характеризующихся природной анса-структурой (хромофорная нафтохиноновая группа опутана длинным алифатическим мостиком). Кроме того, эти макролиды являются макролактонами, а не макролактонами, как большинство остальных макролидных антибиотиков. Культуры *Streptomyces mediterranei* на натуральной среде продуцируют одновременно несколько антибиотиков (рифамицины A, B, C, D и E). В условиях аэрации рифамицин B превращается в рифамицин S, обладающий большей биологической активностью. Последний легко восстанавливается аскорбиновой кислотой до рафамицина SV, являющегося наиболее ценным вариантом рафамицина: он весьма активен в отношении большинства грам-положительных бактерий (подавляет развитие *Staphylococcus aureus* и др., начиная с концентрации 0,0025 мкг/мл).

Схема 11.5.4



Особенно интересна высокая активность некоторых рифамицинов в отношении микобактерий — возбудителей туберкулеза и проказы. В этом отношении очень

эффективен полусинтетический рифамицин — рифампин.

Недавно выделены новые перспективные макролидные антибиотики,

Схема 11.5.4

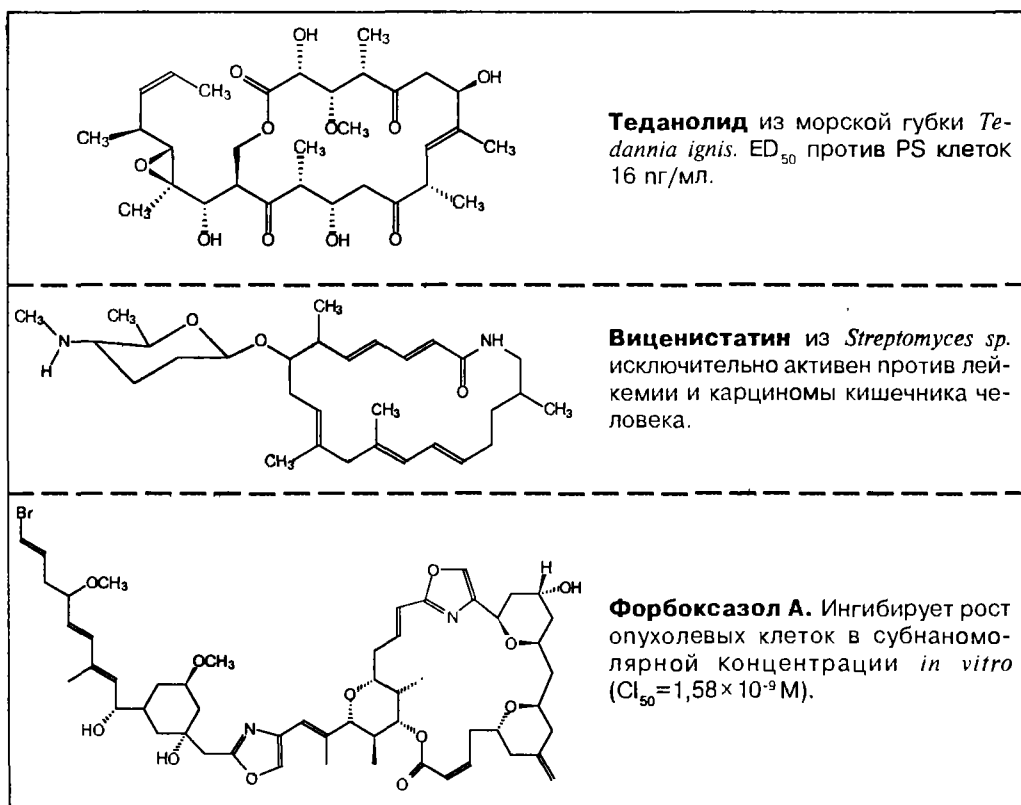
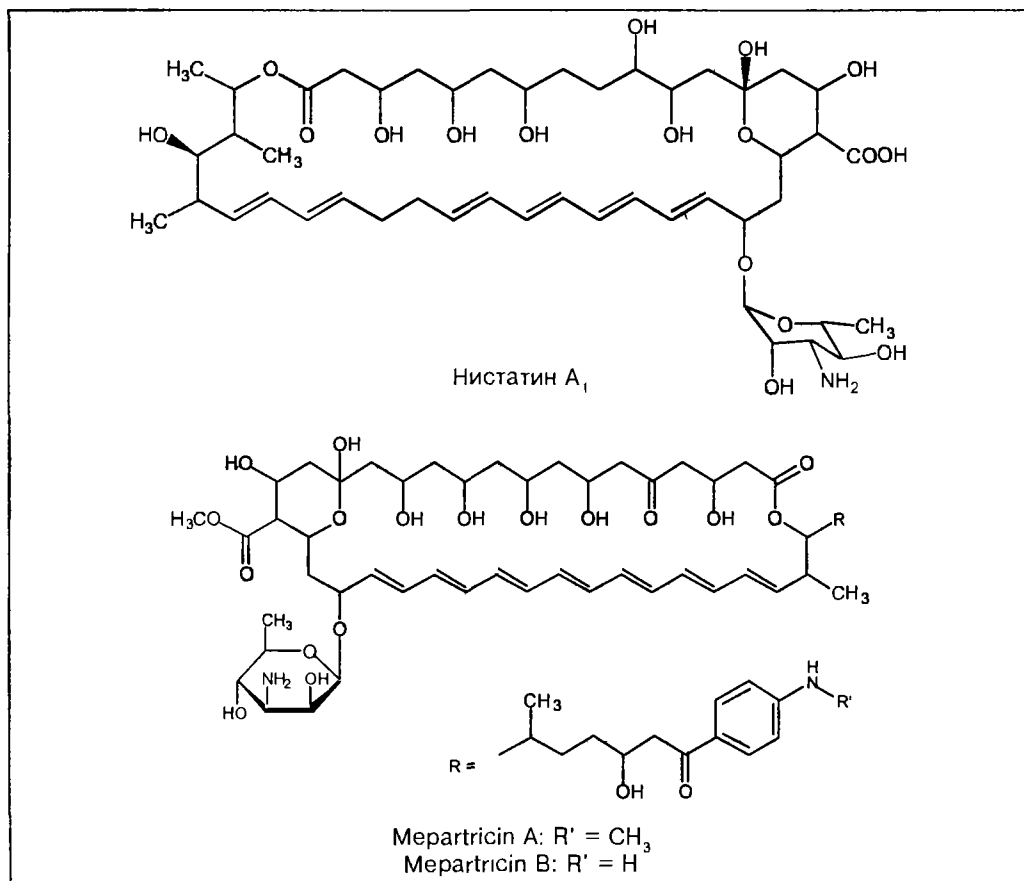


Схема 11.5.6



с размером цикла от 18 до 26 и разнообразной структурой — это классические макролактоны, макролактамы и макролактоны с включением гетероцикла. Все они обладают очень высокой цитотоксичностью (схема 11.5.5).

Замыкают группу макролидных антибиотиков макролиды с 38 атомами в цикле и достаточно протяженной сопряженной полиеновой системой — как правило, гептаеновой. Типичными представителями этих макролидов являются перимидин, партрицин,

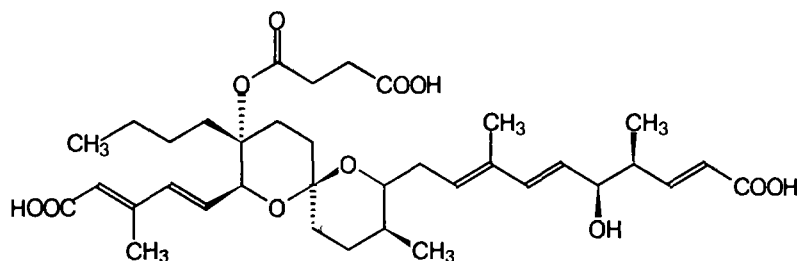
мепартрицин, нистатин — для всех них характерна антифунгицидная активность и инертность по отношению к бактериям. Такую избирательность их действия связывают с гидрофобным селективным взаимодействием макролидов со стеринами мембран грибковых клеток (клеточные мембраны грибов содержат преимущественно эргостерин, а не холестерин, как у млекопитающих) и последующим нарушением транспорта низкомолекулярных активных веществ (коферментов, ионов и т.д.) в клетку.

11.6. Полиэфирные антибиотики

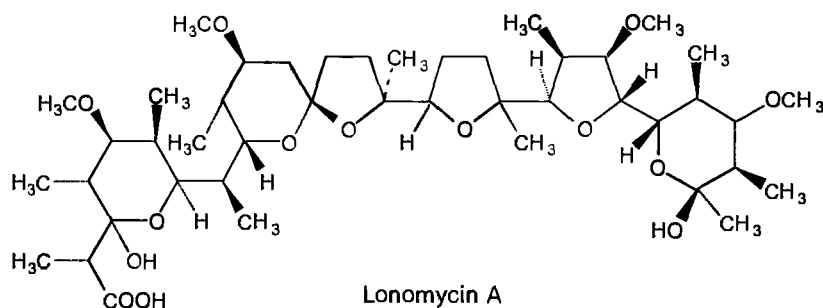
Сравнительно новая группа антибиотиков, продуцируемых *Streptomyces* spp. Молекулы этих антибиотиков содержат цепочку из нескольких фрагментов циклических простых эфиров,

тетрагидрофуранов и тетрагидропиранов, связанных между собой либо α - α -связью, либо спиро-сочленением. Все они по своей биохимической роли являются ионофорами. Полиэфирные

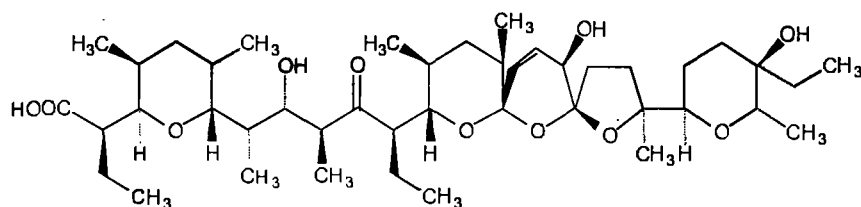
Схема 11.6.1



Реверомицин А



Lonomycin A



Narasin

антибиотики применяют, в основном, в ветеринарии в качестве ростостимулирующих препаратов и кокцидиостатиков (лечение кокцидиоза — заболевания,

вызываемого кокцидиями — отрядом паразитических простейших класса споровиков, обитающих в кишечном эпителии многих животных).

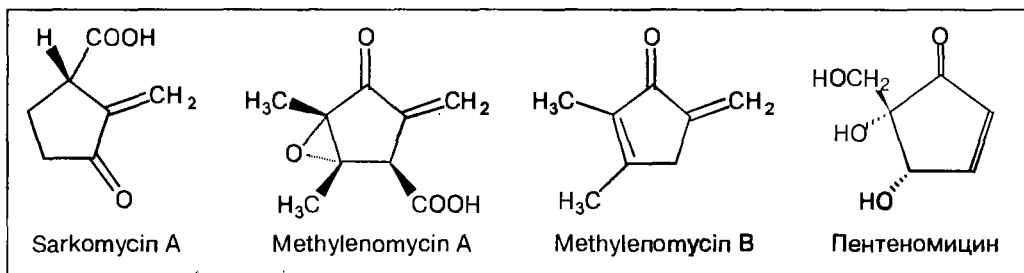
11.7. Антибиотики разные

Структурное разнообразие антибиотиков весьма велико и подчасую достаточно неожиданно: это и очень небольшие по размеру молекулы простой структуры, и очень большие по массе молекулы с большим набором функциональных групп. Таких антибиотиков (без учета их полусинтетических производных) сотни. Поэтому ниже мы рассмотрим некоторые примеры, иллюстрирующие либо оригинальность химического строения молекул, синтезируемых микроорганизмами, либо

важность их биологического действия. При анализе последнего фактора следует акцентировать внимание на антибиотиках с противоопухолевой активностью как лекарственных препаратах, перспективных при лечении раковых заболеваний различных органов.

Самыми простыми по молекулярной структуре можно считать **циклопентеновые антибиотики**: саркомицин, обладающий противоопухолевой активностью, метиленомицины (антибиотики широкого спектра), пентеномицин.

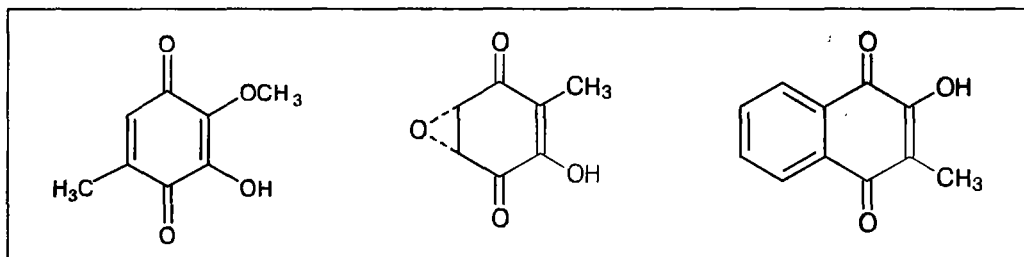
Схема 11.7.1



Известно несколько таких же простых по строению антибиотиков **хиноидной**

структуры: фумигатин, терриевая кислота, фтиохол (схема 11.7.2).

Схема 11.7.2

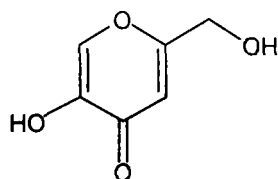


Коевая кислота (Kojic acid) — кислота, являющаяся простым производным γ-пирона, которая используется в качестве пищевой добавки с целью ингибирования тирозиназы.

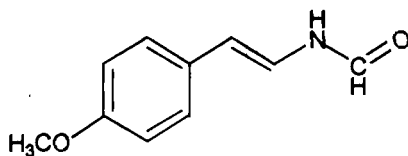
Туберин — стирольное производное формамида, обладающий противотуберкулезной активностью, был выделен из фильтрата бульона *Streptomyces atakusaensis*.

В структурном плане интересны **дисульфидные антибиотики** голомицин и тиомутин, последний из которых обладает разнообразной активностью: он эффективен против грам-положительных и грам-отрицательных бактерий, грибов и амёбных паразитов.

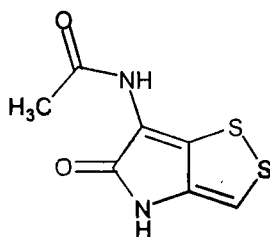
Достаточно неожиданную структуру имеет антибиотик **хлорамфеникол**, продуцируемый бактериями *Streptomyces*



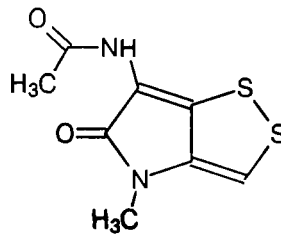
Коевая кислота



Туберин



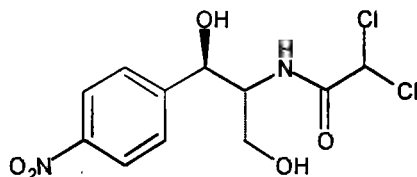
Голомицин



Тиомутин

venezuebae, обладающий кроме антибактериальной — антириккетсиозной активностью (риккетсиозы — острые инфекционные заболевания, вызываемые

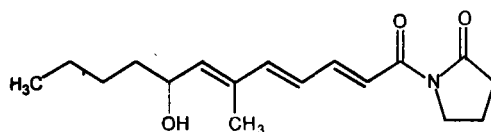
риккетсиями — микроорганизмами, сходными с бактериями по строению и с вирусами по способу размножения).



Хлорамфеникол

Для получения более полной картины структурного многообразия природных антибиотиков отметим следующие:

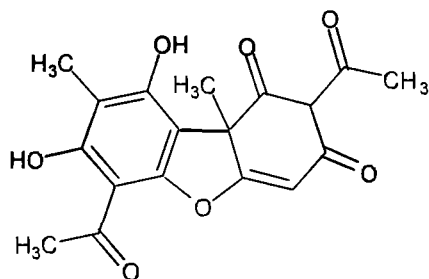
Пецилоцин — противогрибковый антибиотик, изолированный из *Paecilomyces varioti*.



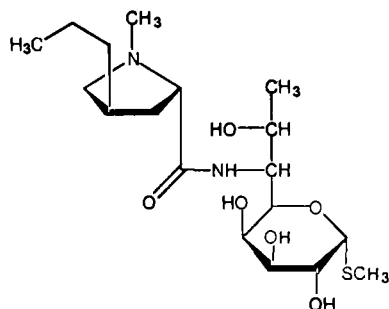
Пецилоицин

Усницин (Usnic acid) — антибактериальная субстанция из лишайников *Usnea barbata* (L) Wigg., Usneaceae.

Линкомицин — антибактериальный антибиотик, продуцируемый *Streptomyces lincolnensis* var. *Lincolnensis*.



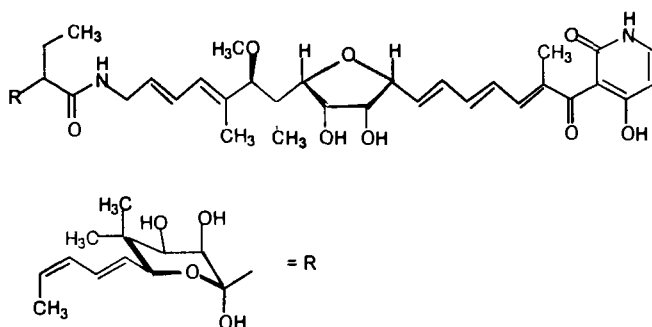
Усницин



Линкомицин

Моцимексин — антибиотик, продуцируемый *Sireptomyces ramocissimus*,

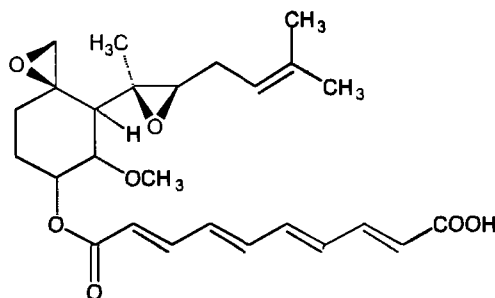
используется в качестве ростостимуляторов для животных.



Моцимексин

Фумагилин — антибиотическая субстанция из *Aspergillus fumigatus*, используется в качестве антиамебного средства в медицине и антипротозойного

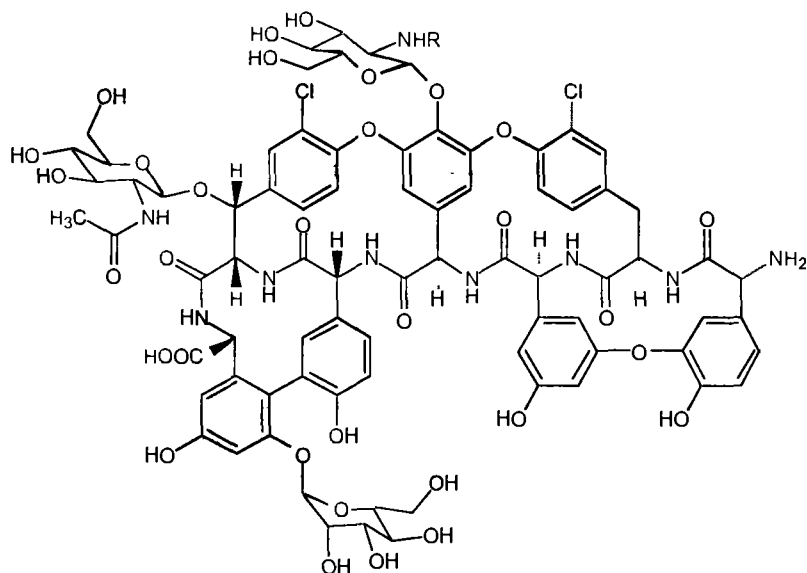
в ветеринарии. Наличие в молекуле двух эпоксидных фрагментов предполагает для него и определенную цитотоксичность.



Фумагилин

Тейкопланин — типичный представитель группы гликопептидных антибиотиков, обладающих антибактериальной активностью. Ингибируют

синтез пептидогликанов — компонентов клеточной стенки бактерий. К этой группе антибиотиков относятся ванкомицин и ристомоцин.



Тейкопланин A₂-1: R = (Z)-4-decanoic acid

Тейкопланин A₂-2: R = 8-methylnonanoic acid

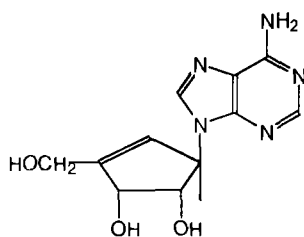
Тейкопланин A₂-3: R = n-decanoic acid

Тейкопланин A₂-4: R = 8-methyldecanoic acid

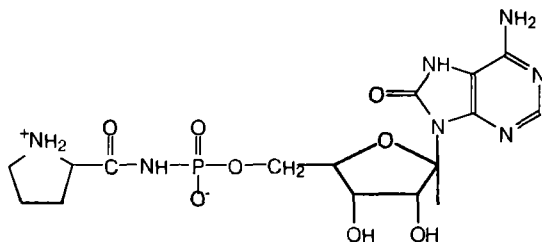
Тейкопланин A₂-5: R = 9-methyldecanoic acid

Нередко встречаются нуклеозидные антибиотики, структурно отличающиеся от нуклеозидов нуклеиновых кислот либо основанием, либо углеводным фрагментом: используется тот же принцип

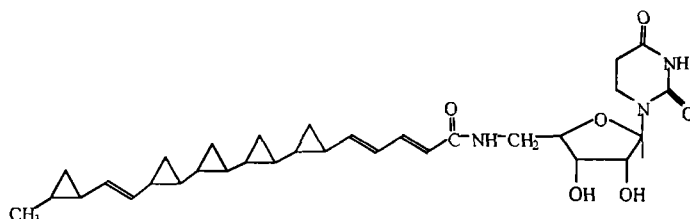
“сходной, но не идентичной подстановки” биогенных фрагментов, что и в некоторых выше рассмотренных разделах (L-сахара вместо D-сахаров, D-аминокислоты вместо L-аминокислот).



Непланоцин А (противоопухолевая и антивирусная активность)



Фосимидозин А (фунгицид)

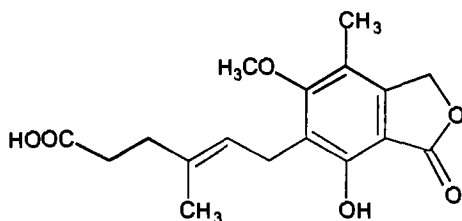


FR-900848 (фунгицид из ферментационного бульона *Streptoverticillium fervens*. Очень активен против нитевидных грибов, но неактивен против бактерий и других грибов)

В завершении раздела об антибиотиках следует остановить внимание на антибиотиках, обладающих противоопухолевой активностью (анти-неопластике, цитостатики, цитотоксины). При анализе различных групп антибиотиков, проведенном выше, мы уже обращали внимание на те из них, которые проявляют указанное действие — антрациклины, саркомицин. Факт такого действия антибиотиков также любопытен сам по себе, поскольку название класса указывает на его активность в отношении инфекционных заболеваний, к которым раковые заболевания отнести никак нельзя. Но причина такого

феномена кроется в структурном многообразии антибиотиков, в их химической многофункциональности, обеспечивающей вероятность существования таких представителей класса, которые могут эффективно и селективно проникать внутрь определенных клеток и блокировать двойную спираль ДНК по тому или иному механизму: обычно это интеркаляция, совмещенная с алкилированием, либо “удавка”, совмещенная с интералкилированием или алкилированием.

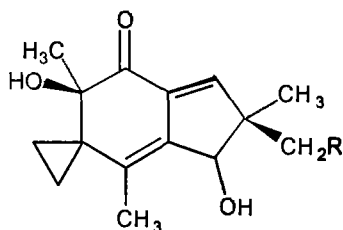
Микофенольная кислота (препарат Melbex) — продуцируется *Penicillium brevi-compactum*, *P. Stoloniferum* и родственными *spp.*



Микофенольная кислота

Иллудины — продуцируются ядовитыми базидиомицетами *Clitocybe*

illudens (называемые сейчас *Omphalotus illudens*).

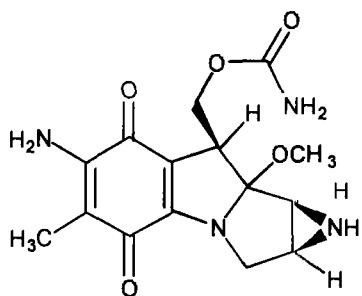


Иллудин М: R = H

Иллудин S: R = OH

Митомицины А, В, С — группа антибиотиков, продуцируемая *Streptomyces caespitosus* (*griseovinaceus*). Противоопухолевой активностью обладает митомицин С и его препараты: Ameticine

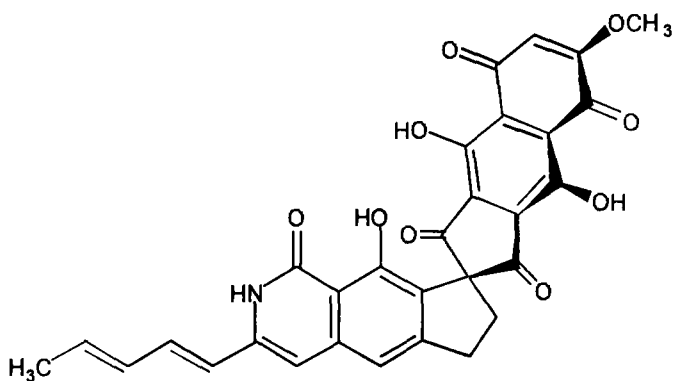
(Sanofi Winthrop), Mitocin-C (Bristol), Mitamycin (Bristol). Как антинеопластик используется и N-метилмитомицин С под названием порфирамицин (метилирован атом азота азиридинового цикла).



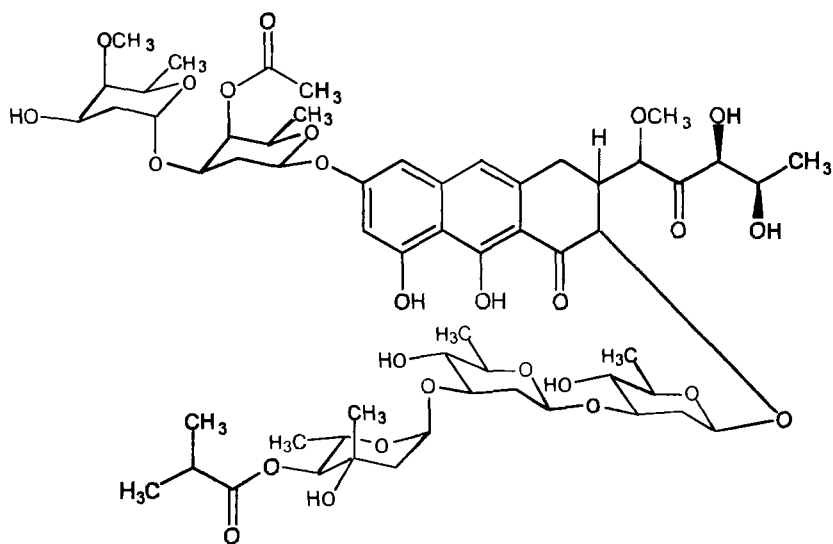
Митомицин С

Фредерикамицин А продуцируется *Streptomyces griseus* вместе с двумя другими неактивными формами (В и С).

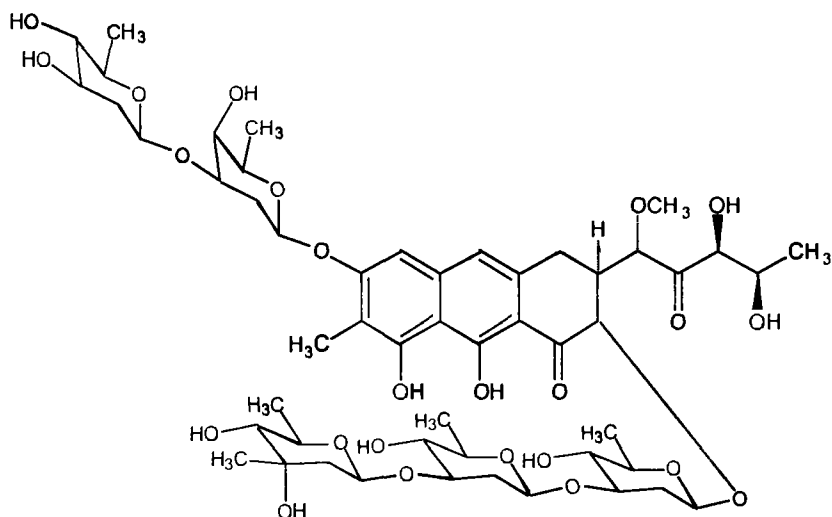
Оливомицины А, В, С, D — смесь антибиотиков, продуцируемая *Streptomyces olivoreticuli*.



Фредерикамицин А



Оливомицин А



Пликамицин

Пликамицин — антибиотик, структурно родственный оливомицинам,

продуцируется *Streptomyces argillaceus* и *S. tanashiensis*. Препарат — Mithracin (Pfiser).

Глава 12.

РАЗНЫЕ ГРУППЫ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

В ходе изучения химического состава природных объектов всегда находились субстанции, которые как бы выпадали из основной классификации природных соединений, а именно — они не относились к веществам первичного биосинтеза, и трудно было найти нишу среди веществ вторичного метаболизма, они были немногочисленны, особенно на первых порах. Но со временем, в связи с усовершенствованием методов выделения и идентификации (к примеру, из 12,5 кг сырья растения *Artemisia capillaris* было выделено 1,7 мг вещества, структура которого была однозначно установлена — капилларидин Н, *схема 12.1*),

развитием методологии изучения химического состава культуры клеток и расширением поисковых работ в области морских организмов, такие единичные результаты в какой-то степени сгруппировались, что и позволило определить еще несколько небольших классов или групп природных соединений. Сейчас можно выделить следующие группы: кумулен-ацетиленовых соединений, циклических полиэфиров, амидов, элементарноорганических соединений. Но надо отметить, что по-прежнему появляются “на свет божий” новые оригиналы, отнесение которых остается затруднительным — своего рода “разное в разном”.

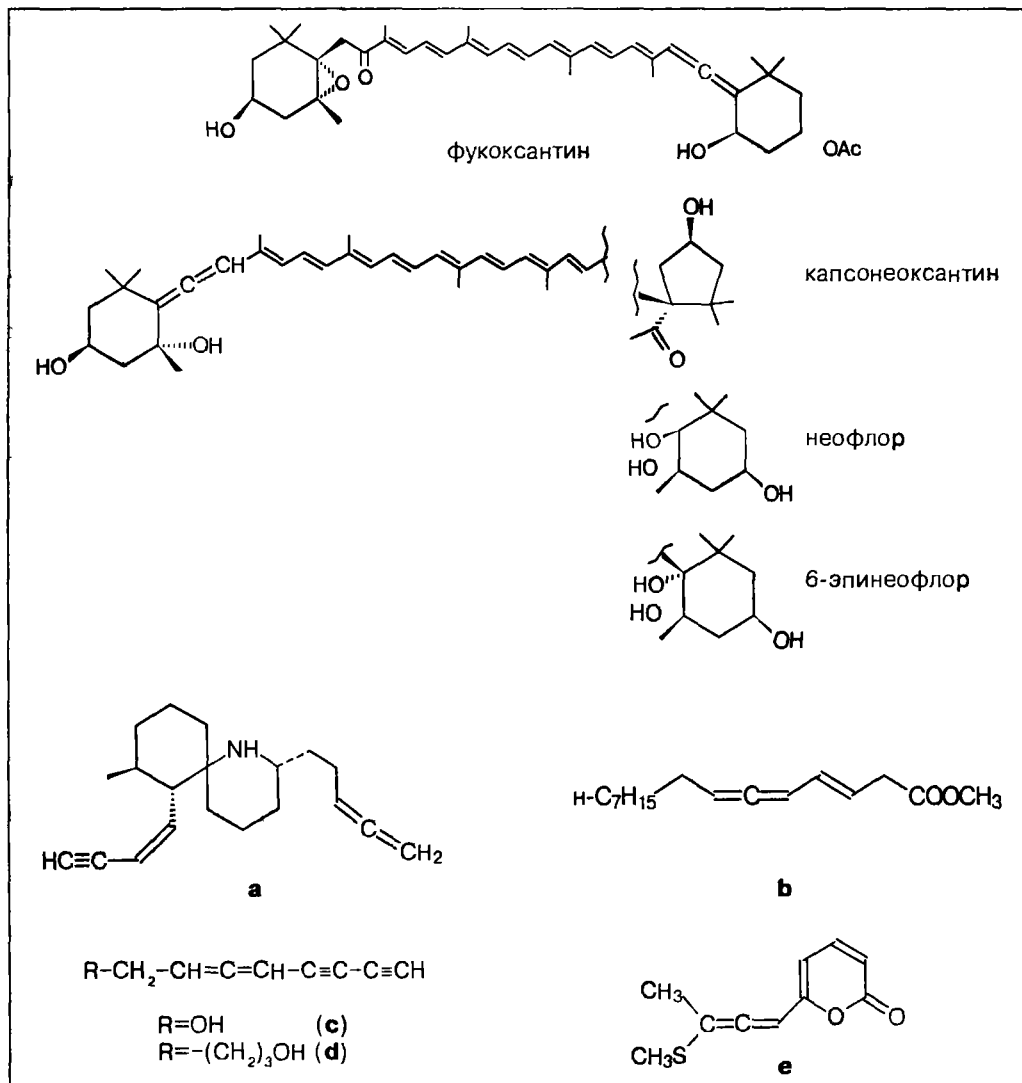
12.1. Природные кумулены и ацетилены

В настоящую группу природных соединений попадают те из них, которые содержат ненасыщенные углеводородные фрагменты, образованные с участием углерода в диагональном валентном состоянии (C_d , sp^2). Таких фрагментов может быть два: кумулены ($>C=C=C<$) и ацетилены ($-C\equiv C-$). Очень редко природные представители этой группы содержат только какую-либо одну из этих ненасыщенных функций, обычно они идут в сочетании с олефиновыми фрагментами, а иногда и с ароматическими. Поэтому их с таким же успехом можно определить как олефин-аллен-ацетиленовые соединения (фукоксантин — пигмент морских водорослей и диатомей). Кумулированный фрагмент в природных молекулах обычно присутствует в единичном количестве, тогда как ацетиленовых связей может быть несколько, и это обычно также относится и к сопутствующим олефиновым группам. Все эти ненасыщенные

фрагменты могут быть и сопряженными, и метилен-разделенными, и более удаленными, а кроме этого, в структуре этих соединений часто присутствуют и другие функциональные группы: спиртовые, карбонильные, карбоксильные, эфирные и др.

Разделить эту группу природных соединений на какие-то подгруппы весьма трудно, поскольку все вышеуказанные фрагменты очень часто встречаются совместно в одной молекуле в различных сочетаниях. Поэтому мы остановимся на наиболее характерных представителях. Кумулены (обычно аллены, но иногда и бутатириены) встречаются в каротиноидах: из плодов растения *Asparagus falkatus* выделен капсо-неоксантин, а из лепестков *Trollius europaeus* — неофлор и 6-эпинеофлор, в ядовитых алкалоидах кожного покрова лягушки *Dendrobates hisirionicus* (*схема 12.1a*), являются феромонами насекомых (*схема 12.1b* — половой феромон

Схема 12.1.1



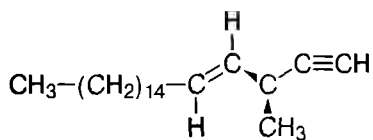
бобового жука), вырабатываются микроорганизмами (схема 12.1с-d), найдены в экстрактах некоторых растений семейства *Compositae* (схема 12.1е).

Ацетиленовые соединения приблизительно можно разделить на длинноцепочечные моноацетилены и полиацетилены, при этом на отсутствии или наличии олефиновых связей внимание акцентировать не следует. Распространены ацетиленовые соединения достаточно широко, они найдены во многих растениях, некоторых животных

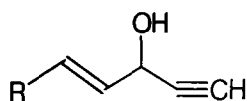
и бактериях, но наиболее богаты ими морские организмы (в особенности, губки), являющиеся источниками разнообразных длинноцепочечных моно- и полиацетиленов.

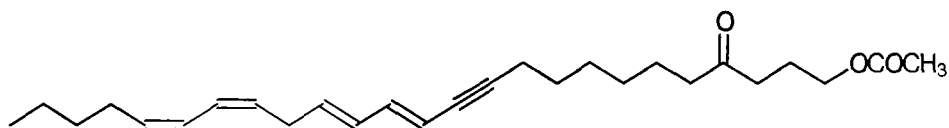
Моноацетиленовые представители этой группы природных соединений встречаются значительно реже и практически всегда — в сочетании с олефиновым фрагментом — как в сопряженном, так и несопряженном вариантах. На схеме 12.1.2 представлены некоторые из них: эйкозепин выделен

Схема 12.1.2



(S)-эйкоз-(4E)-ен-1-ин-3-ол



$$\begin{aligned} \text{R} = & -(\text{CH}_2)_{13}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ & -(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_{13}-\text{CH}_3 \\ & -(\text{CH}_2)_9\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3 \\ & -(\text{CH}_2)_9\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{aligned}$$


(13E, 15E, 18Z, 20Z)-гидроксипентакоза-13,15,18,20-тетрен-11-ин-4-он-1-ацетат

Схема 12.1.3

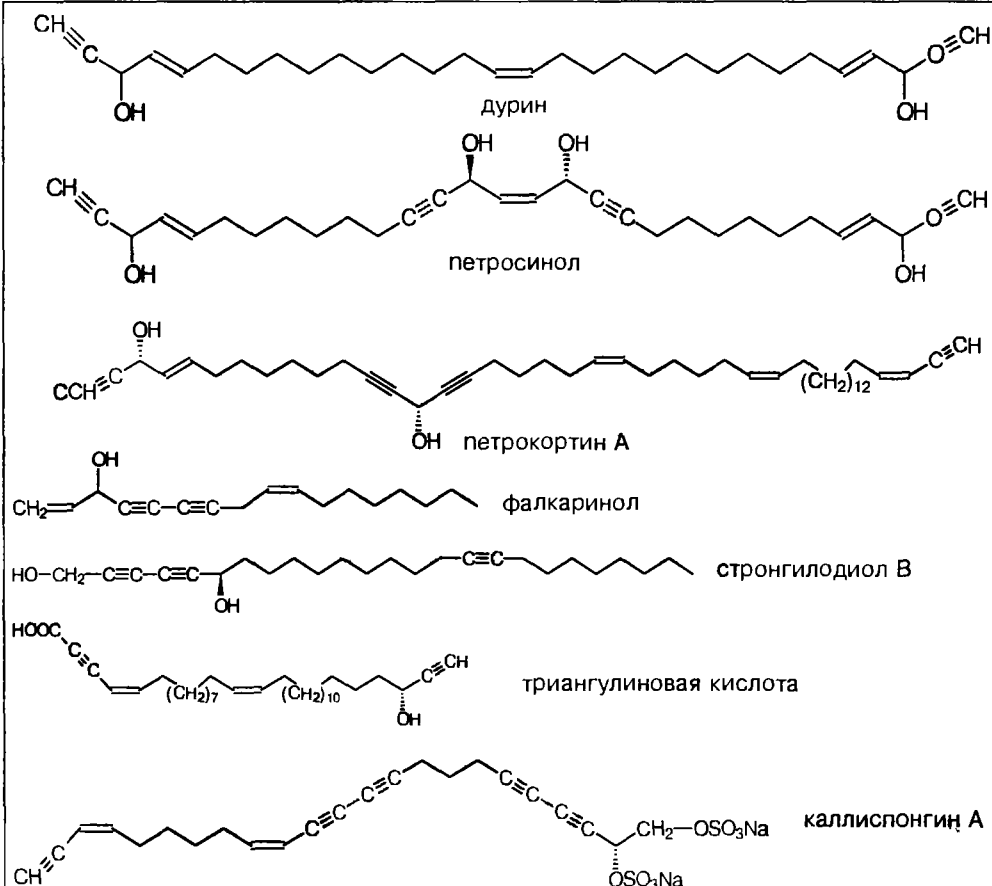
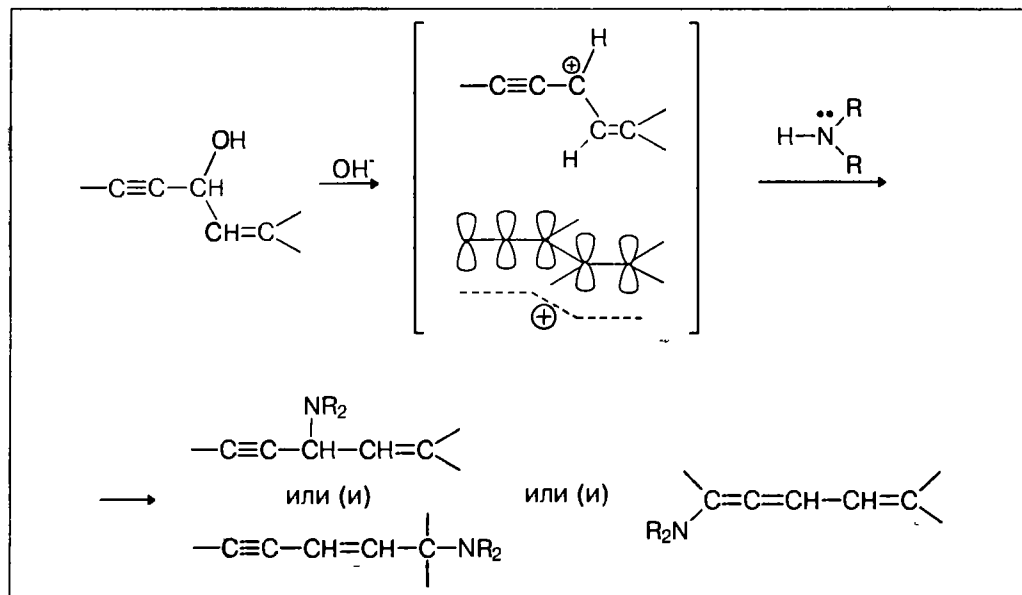


Схема 12.1.4



из липофильного экстракта морской губки *Cribzochalina vasculum* вместе с серией гомологов R- и S-конфигураций, пентаказатетрениацетат входит в состав яда бразильских муравьев вида *Crematogaster*.

Длинноцепочечные полиацетилены более разнообразны в структурном плане, а потому и более распространены в природных источниках. В основной углеводородной цепочке ацетиленовые фрагменты встречаются в изолированной ситуации, в сопряжении с олефиновыми связями, в виде сопряженной полиацетиленовой системы (схема 12.1.3).

Интересно отметить, что из всех указанных на схеме 12.1.3 полиацетиленов, только фалкаринол выделен из наземных растений, все остальные — из морских губок родов *Adocia*, *Cribrachalina*, *Pakellia*, *Petrocia*, *Reniera*, *Siphonochalina*, *Xestospongia*, *Pellina*, *Callyspongia*.

Для очень многих природных полиацетиленов характерна существенная, а в ряде случаев и экстремальная цитотоксическая активность по отношению к различным линиям опухолевых клеток. Эту активность можно связать

со структурными ен-ин-ольным или диин-ольным фрагментами, которые придают молекулам алкилирующую способность: нуклеофильное замещение гидроксила здесь обеспечено высокой стабильностью образующегося сопряженного карбкатиона, а в качестве нуклеофильных агентов выступают пуриновые и пиримидиновые основания ДНК и др. (схема 12.1.4).

Кроме этой важной доминирующей группы длинноцепочечных ацетиленов и полиацетиленов, в природных источниках найден ряд экзотических по структуре представителей. Это каротиноид водорослей и морских организмов аллоксантин, ацетиленовое производное с терпеновым углеводородным скелетом фрилингин, выделенное из грибов *Helminthosporium siccans* гидрохиноновое соединение, ацетилен-циклопропен жирная кислота, петрокортин С.

Из растения *Artemisia capillaris*, известного в традиционной и официальной китайской медицине своей противовоспалительной, холеретической и диуретической активностью (в связи с чем используется в лечении эпидемических гепатитов), было выделено

Схема 12.1.5

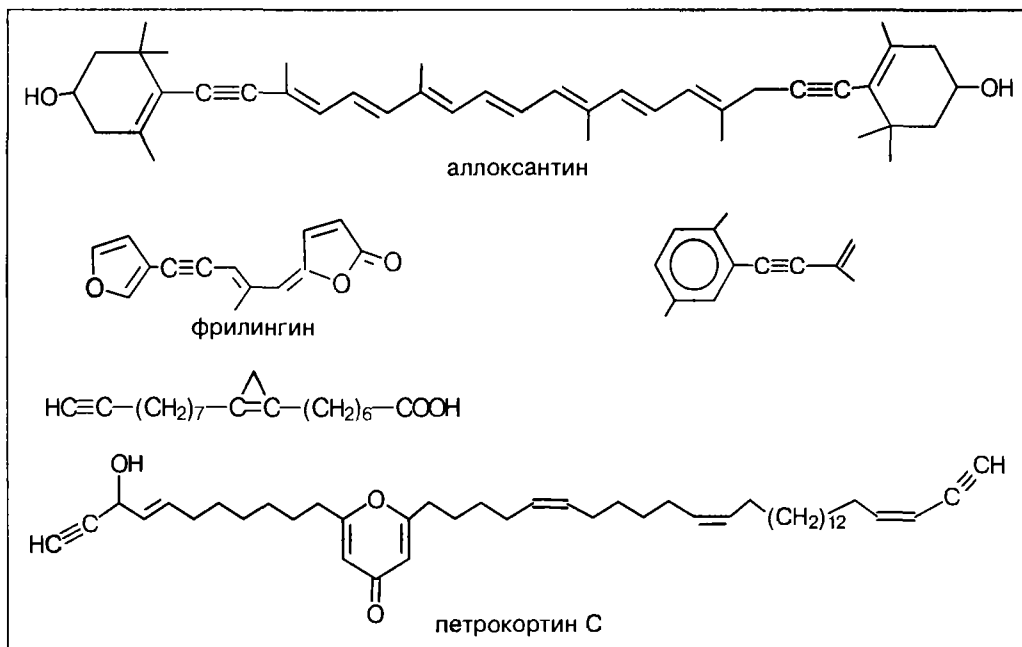


Схема 12.1.6

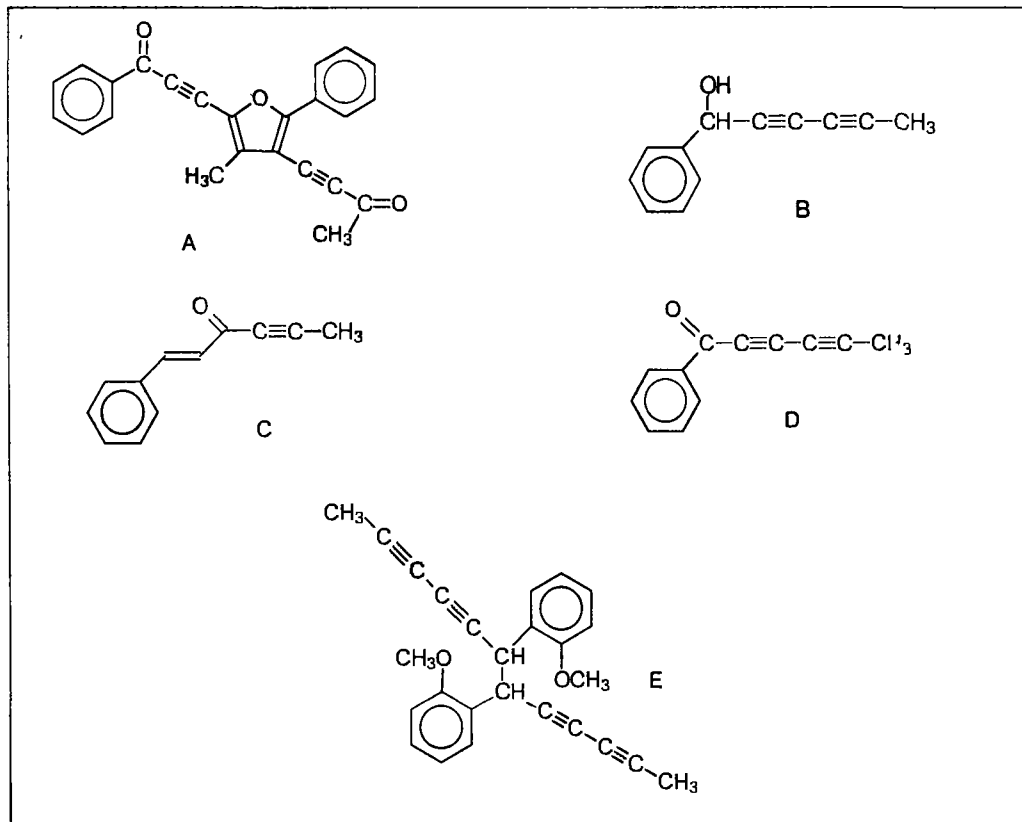
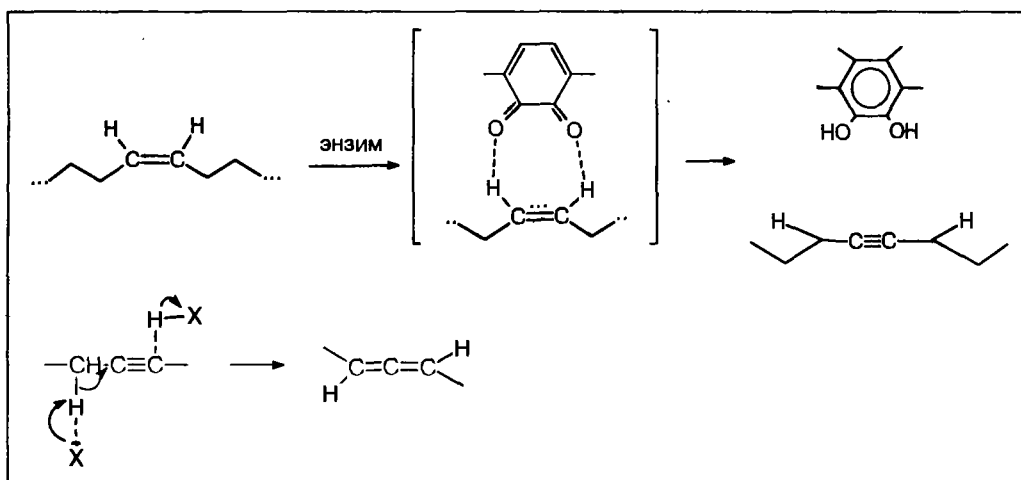


Схема 12.1.7



около дюжины фенилацетиленов под общим названием капилларидины (А-Е), не упомянуть которые было бы несправедливо (схема 12.1.6).

Что можно сказать о путях биосинтеза ацетиленовых соединений? Скорее всего, это традиционные пути (в первую очередь, поликетидный, а также мевалоновый и шикиматный), ведущие к образованию соответствующих углеродных скелетов. Но где-то, на

одной из стадий последующих метаболических процессов, имеется ступенька, обеспеченная соответствующим ферментом (очевидно, специфической дегидрогеназой), ведущая к ацетиленовой связи путем дегидрирования олефинового фрагмента. Кумулены же, в свою очередь, могут быть образованы изомеризацией метилен-ацетиленового фрагмента в условиях кислотно-основного катализа (схема 12.1.7).

12.2. Полиэфиры

Открытие этого класса природных соединений — наверное, самого молодого класса, представляет собой захватывающую, почти детективную историю, начинающуюся которая из медицины. Уже несколько столетий людям, проживающим в прибрежных тропических областях, было известно пищевое отравление при употреблении разнообразных рыб, обитающих в рифовых зонах. Таких рыб более 400 видов, а симптоматика отравления носит название "сигватера" (ciguatera). При поисках токсического начала этих рыб было установлено, что источником токсина являются динофлагелляты — микроорганизмы (возможно, вид планктона или одноклеточные "красные приливы"), которыми питаются рыбы, а также и

многие моллюски, накапливая их в своем организме. Т.е. для рыб и моллюсков это экзогенные вещества, у динофлагеллят — эндогенные. Эти вещества оказались весьма устойчивыми термически (не разлагаются при кулинарной обработке) и очень токсичными ($LD_{50} = 0,45$ мг/кг для сигватоксина).

Первый образец этого токсина был получен исследователями Гавайского университета (P.J.Scheuer с сотр.) в количестве 0,3 мг в 1961 г., а его структура (сигватоксин) полностью установлена только к 1989 г. Вскоре один за другим были открыты и другие соединения подобной структуры и свойств: бреветоксин, также продуцируемый динофлагеллятами (*Gymnodinium breve*), майтотоксин, продуцируемый *G. toxicus*.

Схема 12.2.1

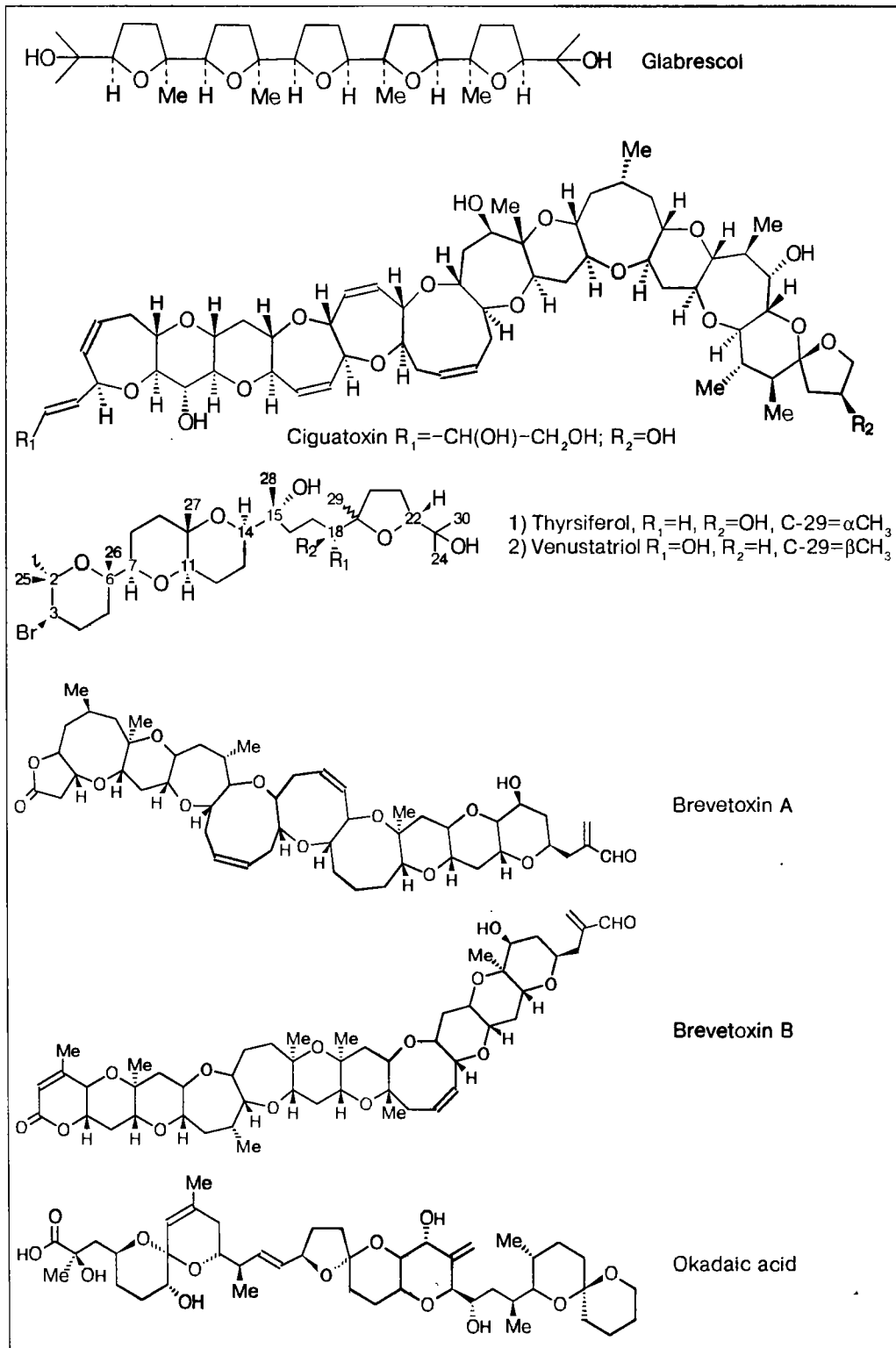
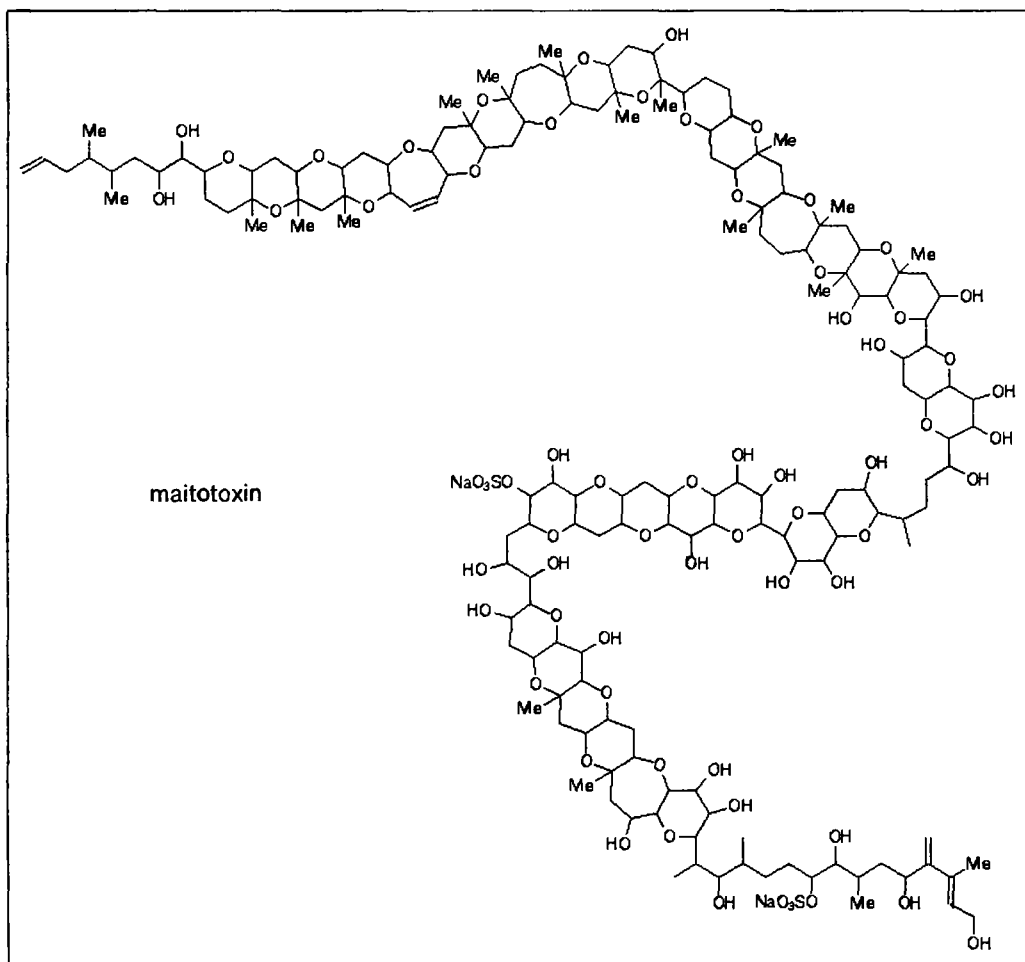


Схема 12.2.2



Из беспозвоночных (*Zaantharian hexacoral*) *Palythoa toxica* был выделен политоксин, а из моллюска *Halichondria okadai* — окадаевая кислота, хотя и не самое сложное по структуре, но ключевое соединение этого класса.

Теперь о структурных особенностях этих соединений: уже из их названия очевидно, что эфирные фрагменты, которые представлены циклическими простыми эфирами различного размера — от тетрагидрофуранового до девятичленного, являются основополагающими. Циклов всегда несколько, сочленены они всеми возможными способами: α , α^1 -связью, конденсированные циклы, спиро-соединения. Обычно в молекулах полиэфиров присутствует некоторое

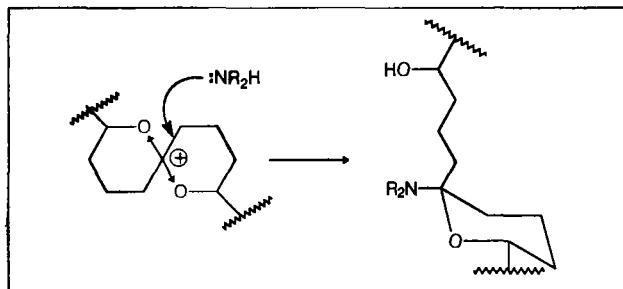
количество спиртовых групп, олефиновых связей, иногда карбоксильная группа — но это уже не доминирующие, а иногда и необязательные функции.

Если описание химических свойств полиэфиров не имеет особого смысла сейчас, то их биологическая активность весьма примечательна и требует внимания.

Окадаевая кислота, впервые выделенная из губки *Halichondria okadai*, продуцируется клетками динофлагеллят *Prorocentrum lima* и *Dinophysis sp.*, и является эффективным агентом, провоцирующим раковые образования нефроболового типа.

Ее действие основано на ингибировании процесса дефосфорилирования

Схема 12.2.3



протеинов (преимущественно, серин/треонин-остатков), поэтому она используется в качестве мощного теста при исследовании механизма действия фосфатазы 1 и 2а и клеточной регуляции.

Фармакологические исследования бреветоксинов и сивгатоксина показали, что первичный “сайт” их действия (в общем-то, высокотоксического) есть натриевый канал (voltage-sensitive sodium cell, VSSC).

Следует отметить, что практически все полиэферы являются ионофорами, а значит, механизм их действия на том или ином этапе связан с ионным транспортом.

Многие из полиэфиров проявляют высокую цитотоксичность: спонгипираны (например, спингостатин 1-9) — экстраординарно мощные противоопухолевые субстанции.

Майтотоксин (maitotoxin) — один из наиболее замечательных полиэфиров, — его можно назвать рекордсменом по размеру молекулы среди неполимерных веществ установленной структуры, а также рекордсменом по токсичности ($LD_{50}=50$ пг/кг, мыши) среди непротеиновых токсинов.

Молекулярные свойства, обеспечивающие высокую биологическую активность полиэфиров (морских полиэфиров) имеют химическую и физико-химическую природу: циклополиэфирные фрагменты придают веществам бифильность. Они достаточно липофильны и гидрофильны, последнее свойство возрастает с увеличением количества спиртовых функций, большое количество метильных групп увеличивает

липофильность. Таким образом, эти вещества обладают высокой клеточной проникаемостью, а также комплексующей способностью по отношению к щелочным и щелочноземельным катионам. Обращает на себя внимание почти обязательное присутствие спиро-сочлененных циклоэфирных фрагментов — фактически, спиро-кетальных функций, способных к взаимодействию с нуклеофильными реагентами (схема 12.2.3).

Кроме того, высокая способность к образованию водородных связей, наряду с достаточно протяженной циклополиэфирной цепочкой, открывает возможность блокировать некоторые хорошо комплементирующие участки белковых молекул и молекул нуклеиновых кислот.

Учитывая экстраординарную биологическую активность полиэфиров, основанную на глубоком вмешательстве во внутриклеточные процессы, многие исследователи высоко оценивают будущее этого класса биологически активных веществ, считая, что они могут стать основой нового поколения лекарственных субстанций, как в свое время стали таковыми алкалоиды, а потом стероиды.

Относительно биосинтетического происхождения полиэфиров пока можно констатировать только то, что они образуются реакциями циклизации высоко оксигенированных метаболитов поликетидной и изопреноидной структуры. Так, сквален может быть полностью гидроксигирован по всем своим двойным связям, образуя молекулу многоатомного спирта, внутри которой

Схема 12.2.4

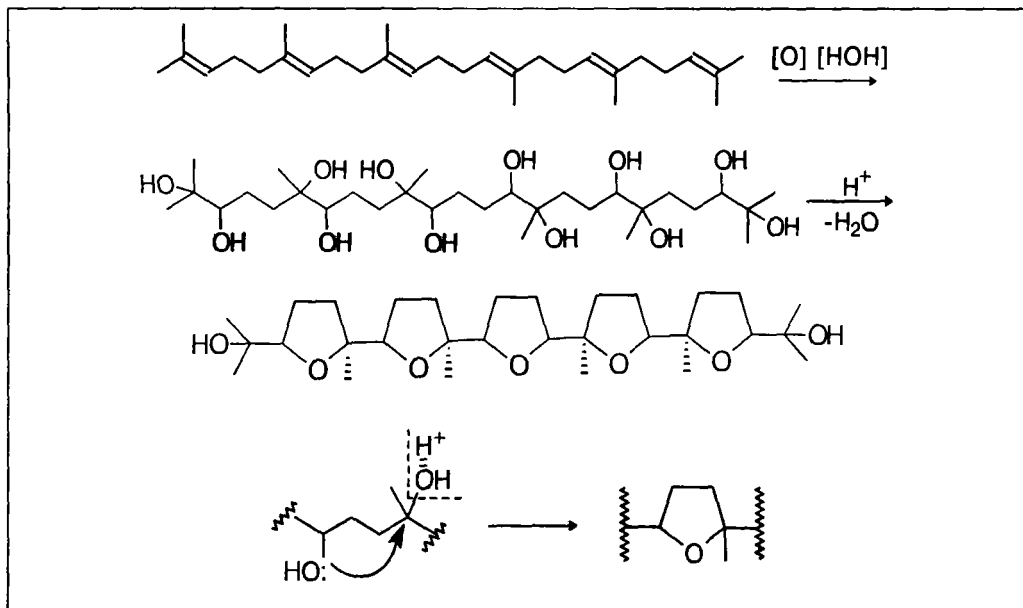
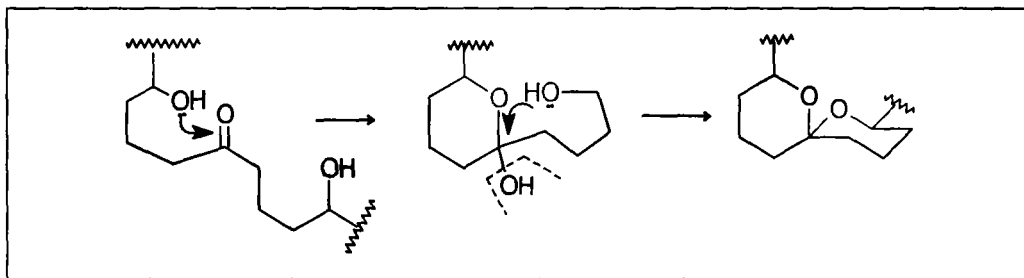


Схема 12.2.5



происходит кислотно-катализируемая циклоэтерификация, ведущая к глаб-ресколу (схема 12.2.4 — гипотетическая).

Образование спиро-кетальной группы возможно из оксигенированных поликетидов, содержащих кроме спиртовых групп, также и карбонильную (схема 12.2.5).

12.3. Амиды

Появление этого класса (а скорее, группы природных соединений) с не очень четко очерченными границами носит почти что случайный характер, а именно: от случая к случаю в природных источниках обнаруживались соединения, в которых основной функциональной группой можно считать амидную (исключая, конечно, пептиды разного рода). Но когда случайности

накапливаются — это уже почти закономерности.

Соединения этой группы чаще появляются в тех или иных источниках по одному, по два, но иногда проявляется и целая серия родственных амидов в одном природном объекте. Определить их по преимущественной локализации в природных источниках вряд ли можно однозначно: они найдены

Таблица 12.3.1

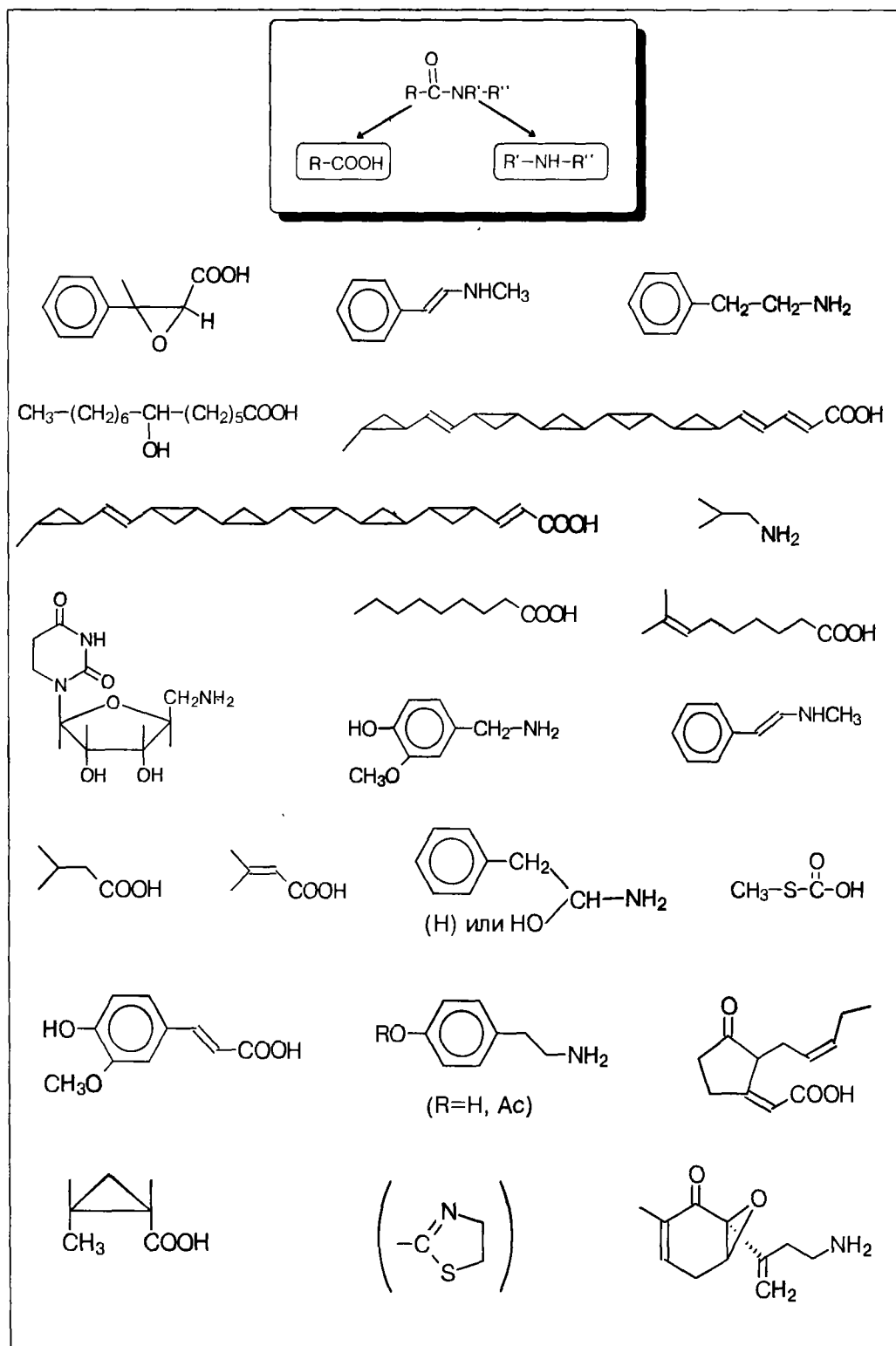
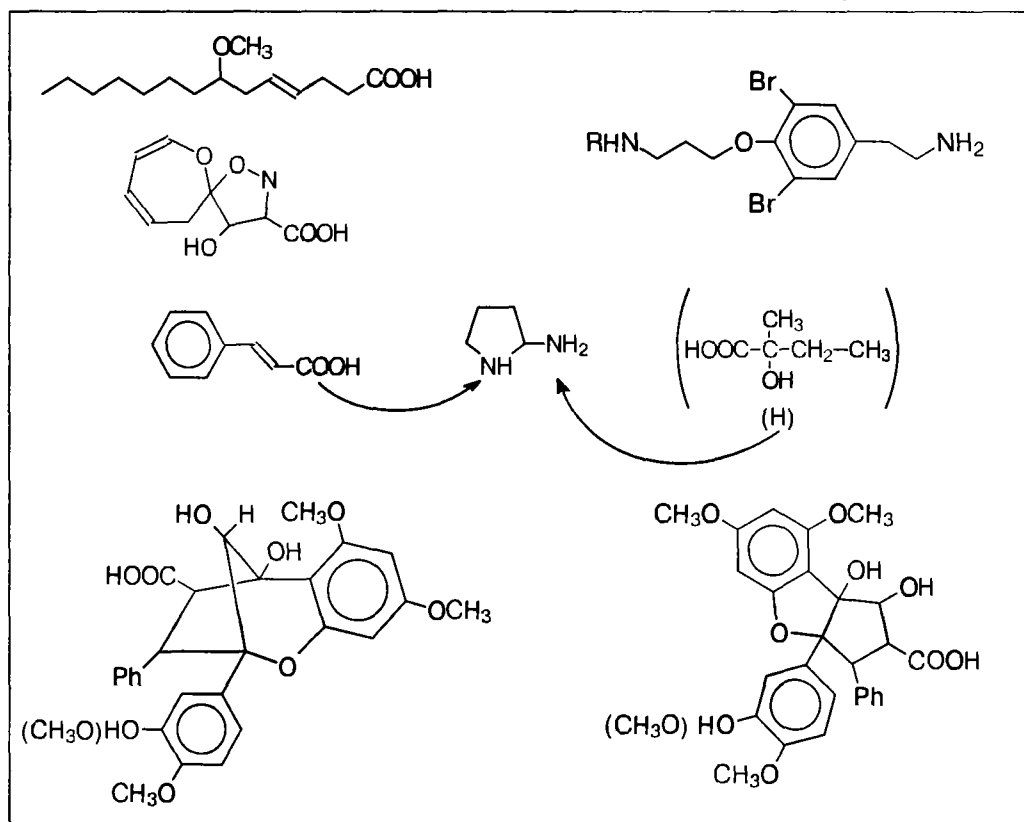


Таблица 12.3.1 (продолжение)



и в наземных растениях, в морских организмах, в бактериях.

Напрашивается проведение внутренней классификации амидов в зависимости от природы компонентов, их составляющих — кислот и аминов.

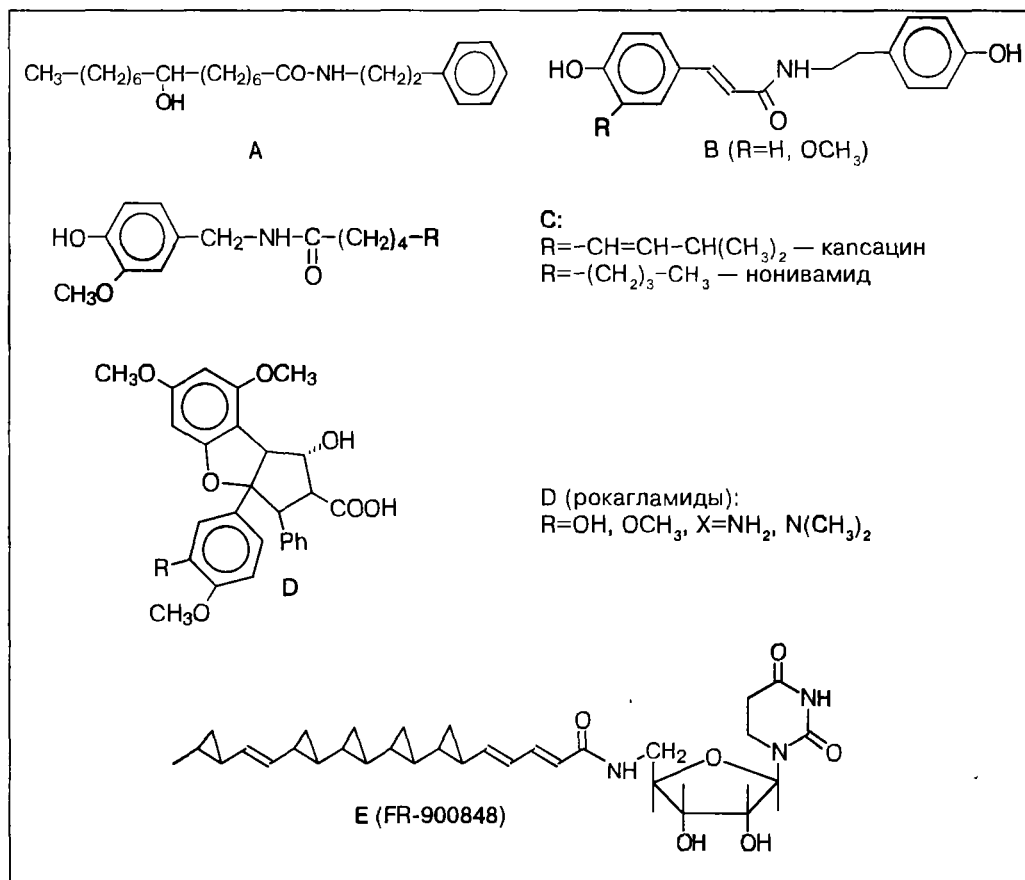
Анализ *табл. 12.3.1*, в которой приведены примеры кислот и аминов, образующих амиды, не позволяет определить жесткие границы этих компонентов — структурное разнообразие их действительно велико. Почти то же самое можно сказать и об аминной компоненте — хотя здесь и можно отметить преобладание аминов β -фенилэтанового ряда, но все-таки даже среди них имеют место существенные вариации.

В ряде случаев следует отметить достаточно экзотические структуры как кислотных, так и аминных составляющих.

Поскольку настоящая таблица не дает представления о составе собственно амидов, т.е. какие кислоты с какими аминами образуют амидные производные, имеет смысл показать наиболее типичные и интересные случаи такого образования.

Есть амиды, построенные из достаточно простых компонентов, обладающие при этом достаточно эффективной активностью. К таковым можно отнести цитотоксический N-(2-фенилэтил)-8-гидроксипентадекакарбоксамид (*схема 12.3.2A*), выделенный из октокоралла *Telesto riisei*. В листьях томатов накапливаются амиды кумариновой и феруловой кислот (*схема 12.3.2B*), обеспечивающих защиту растения от травоядных и патогенов. Капсацин и нонивамид (*схема 12.3.2C*), выделенные из живицы растений *Capsicum sp.*, используются в фармации при приготовлении

Схема 12.3.2



кремов и гелей, поскольку обладают местно-анестетической активностью. Из ветвей и листьев растений *Aglai odorata* (Meliaceae) выделена серия рокагламидов, обладающих исключительно высокой инсектицидностью (схема 12.3.2D). Выделенный из ферментативной

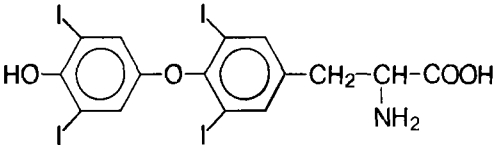
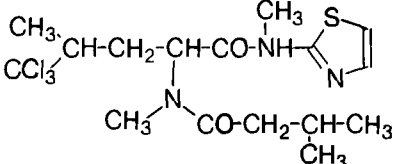
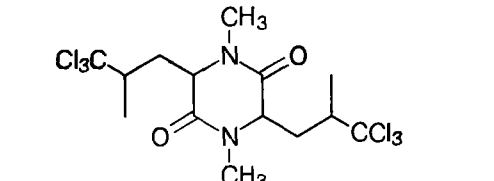
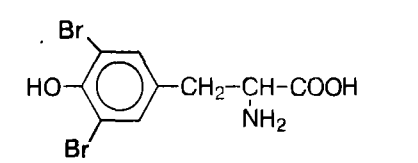
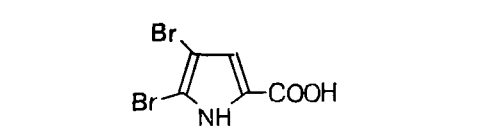
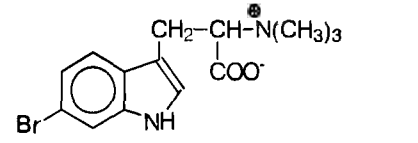
жидкости *Streptovercillium fervens* нуклеозидный амид структуры (схема 12.3.2E), обладает мощной селективной активностью против нитевидных (волокнистых) грибов, оставаясь при этом совершенно неактивным против бактерий и других грибов.

12.4. Элементорганические природные соединения

Под элементорганическими природными соединениями принято понимать те органические соединения, в молекулах которых присутствует связь элемент-углерод. Согласно этому определению, встречающиеся в природе соединения серной кислоты (органические сульфаты) и особенно широко распространенные производные фосфорной

кислоты (фосфатные, пирофосфатные и трифосфатные фрагменты коэнзимов, нуклеиновых кислот и биосинтетических интермедиатов) не могут быть отнесены к этому виду соединений. Также к элементорганическим соединениям не относят различные соединения металлов, включая комплексные соединения переходных металлов

Таблица 12.4.1

 L-тироксин	 Изодисиденин
 Дикетопиперазин N-метил-трихлор-L-лейцина	 Дибром-тирозин
 4,5-дибромпиррол-5-карбоновая кислота	 6-бромгипафорин

(а именно такие характерны для природных образований) с органическими радикалами или лигандами. Их принято называть либо металлоорганическими соединениями, либо комплексами металлов.

Таким образом, типичные элементоорганические соединения, предоставленные нам природой, являются органическими галогенпроизводными, серу- и селенсодержащими веществами, фосфор- и мышьякорганическими соединениями.

Природные галогенорганические соединения. Галогенорганические соединения, в принципе, найдены в самых различных природных источниках, но все-таки львиная доля этих веществ выделена из морских организмов в последние 20-30 лет. К настоящему времени известно около 3000 соединений этого вида, причем классом их назвать нельзя, потому как известны галогенпроизводные практически

всех тех фундаментальных классов природных соединений, которые мы уже описали выше, т.е. это не класс соединений, а производные разных классов.

Классифицировать их по типу атома галогена бессмысленно, по этому случаю можно лишь только отметить то, что хлорпроизводные наиболее распространены, тогда как йод-производные встречаются реже всего. Иногда их группируют по источникам, но это уже более биологический подход, чем химический, а к тому же здесь можно и ошибиться, так как некоторые организмы накапливают определенные вещества, синтезируемые другими организмами, поедая последних (в качестве примера см. историю открытия полиэфиров, которые были найдены в рыбах, а синтезируются эти полиэфиры простейшими динофлагеллятами).

Таким образом, мы рассмотрим галогенпроизводные в зависимости

от классификации их по углеродному скелету и путям биосинтеза.

Галогенпроизводные углеводов, очевидно, чрезвычайно редки: по крайней мере, я пока что не нашел в литературе таких данных.

Галогенпроизводные аминокислот (табл. 12.4.1) также нечастые гости в лабораториях исследователей, но они все же есть. Начнем с того, что в человеческом организме всегда присутствует тироксин — гормон щитовидной железы, значение которого для организма трудно переоценить (присутствует он и у многих животных). Несколько галогенированных аминокислот было найдено в морских губках: метаболит изодисиденин является хлорированным производным N-метилованного лейцина, вместе с дикетопиперазином которого они выделены из *Dysidea herbacea*. Некоторые губки (*Verongia sp.*, *Adelas genus*) специализируются на "производстве" бромированных метаболитов, среди которых найдены дибромтирозин и дибромпирролкарбоновая кислоты. N-метилованное бромпроизводное триптофана (6-бромгинафорин) выделен из Северо-Атлантической губки *Pachymatisma johnstoni*.

Можно выделить также сравнительно небольшую группу галогенированных соединений поликетидного происхождения с нормальной (неразветвленной) углеродной цепочкой, подчастую небольшого размера и несложной структуры (табл. 12.4.2). Например, водоросли Genus *Volpema* всегда содержат галогенированные соединения с цепочкой C_7-C_9 . Из губок выделены ненасыщенные бромированные жирные кислоты состава C_{16} . Длинноцепочечные ацетиленовые галогенированные соединения выделены из *Dianthula sandiegensis*, а из водорослей *Laurencia sp.* — целая серия бромацетиленов

состава C_{15} с восьмичленным эфирным циклом, а изомерный им поликетид с пирановым фрагментом — из водорослей *Aplysia dactylomela*. Из щитовидной железы у собак выделены йодлактоны полиеновых жирных кислот C_{20} и C_{22} .

Из красных октокораллов *Telesto risei* выделены 19-хлорсодержащие простагландины (пунагландины) — некоторые из них обнаружили обладающую противораковую активность.

Некоторое количество алкалоидов и подобных им гетероциклических соединений, галогенированных в различной степени (в основном, бромированных), было выделено из разных природных источников. Так, из морских бактерий *Chromobacterium sp.* были выделены тетрабромпиррол и гексабромбипиррол, обладающие антибиотической активностью. Чаше других из галогенированных азотистых гетероциклов встречаются производные индола: из морских червей (*Hemichordata*) *Ptychodera flava* выделены 3-хлориндол, 3-броминдол, 6-метокси-3,5,7-триброминдол; хорошо известен гормон роста многих растений семейства бобовых — 4-хлориндол-3-уксусная кислота; моллюски *Murex bandaris* продуцируют 6,6'-диброминдиго — прекрасный краситель алого цвета (пурпур античный), широко используемый в древние времена. Серия галогенированных алкалоидов была выделена из асцидий и бриозой — в основном, это индолные алкалоиды довольно сложной и разнообразной структуры. Отметим наиболее простой из них — рондолитамидин В. Из секрета древесной лягушки *Epipedobates tricolor* выделен эпибатидин — соединение, обладающее сильным анальгетическим эффектом, а из мочи быка — 3-хлоркарбазол, являющийся мощным ингибитором моноаминоксидазы.

Таблица 12.4.2

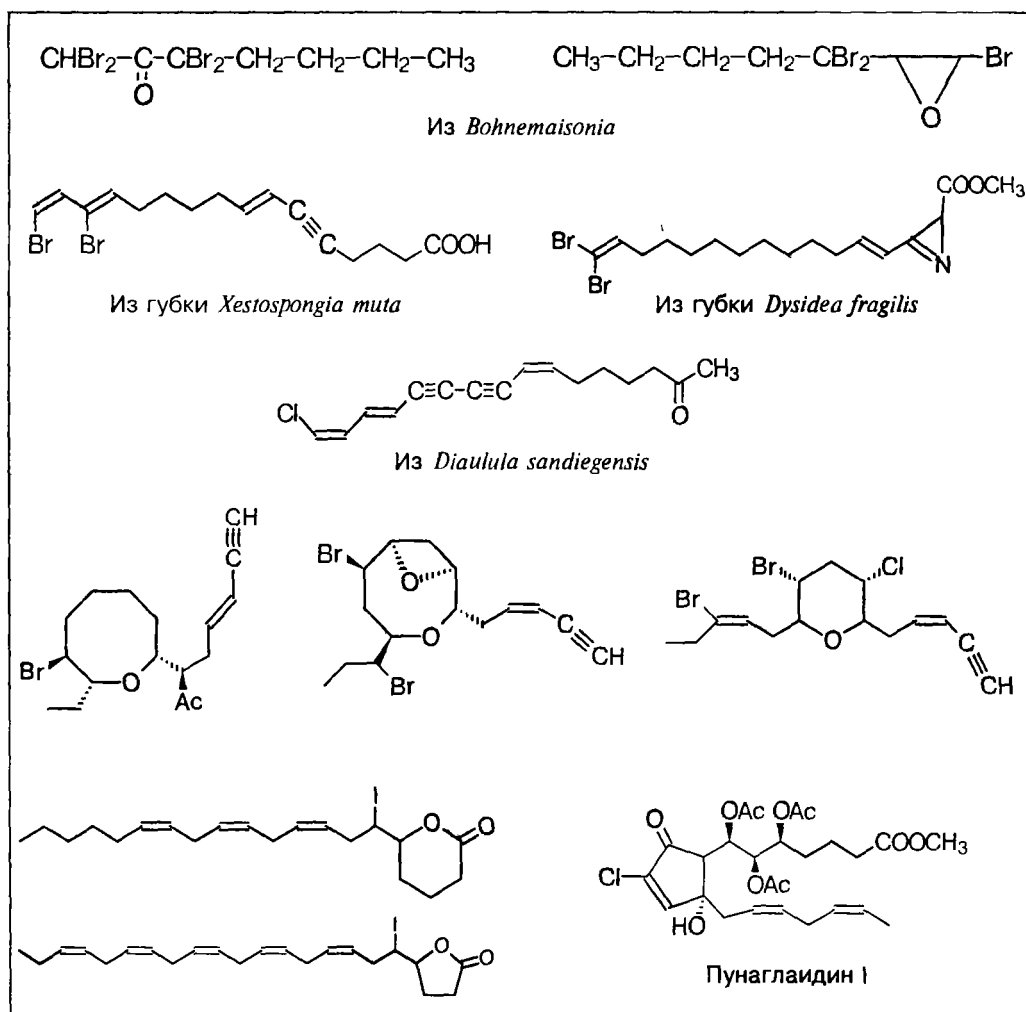


Таблица 12.4.3

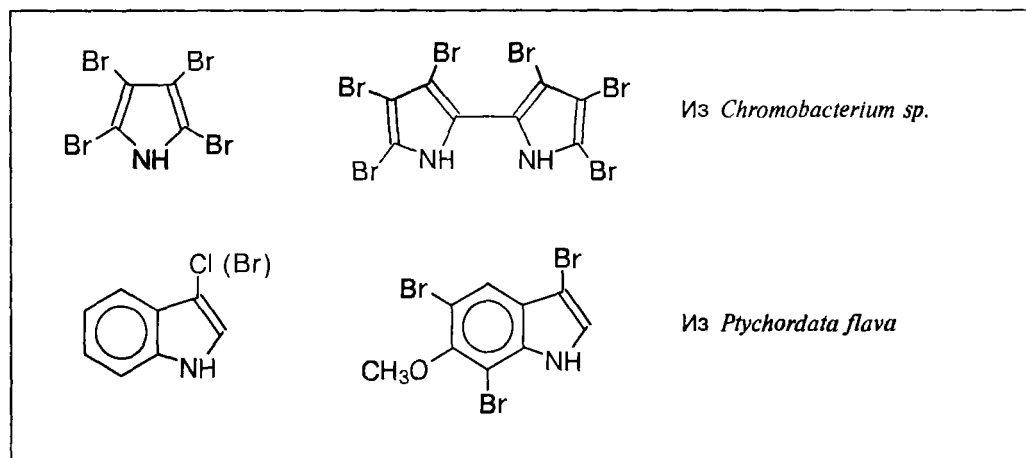
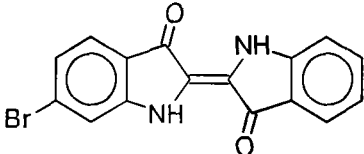
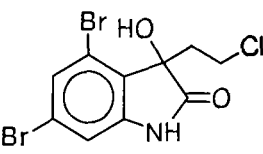
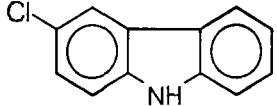
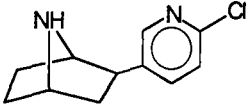


Таблица 12.4.3 (продолжение)

 Из <i>Murex bandaris</i> и из <i>Ptychoderu flava</i> <i>Raysanica</i>	 Ronbolytamidine B
	 Эпибатидин

Галогенированные терпены встречаются в природе (глобально — в морских организмах) значительно чаще, чем все выше рассмотренные галогенпроизводные. Обращает на себя внимание целая группа галогенированных монотерпенов — как ациклических, так и моноциклических, выделенных из водорослей. Замечательно то, что некоторые из них содержат несколько

атомов галогена (до пяти) и, подчас, разного качества. Кроме оригинальности своей структуры, эти галогенированные терпены обнаружили значительную цитотоксичность с необычным спектром действия: галомон проявил обнадеживающую активность против опухолей мозга, почек, толстой кишки, в связи с чем был рекомендован для предклинических испытаний.

Таблица 12.4.4

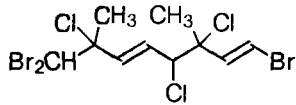
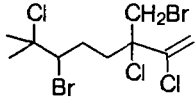
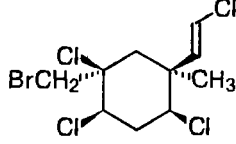
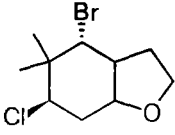
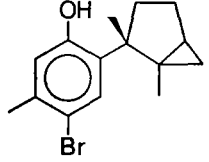
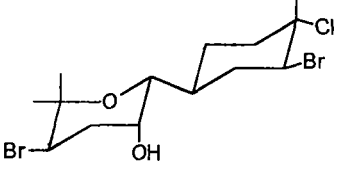
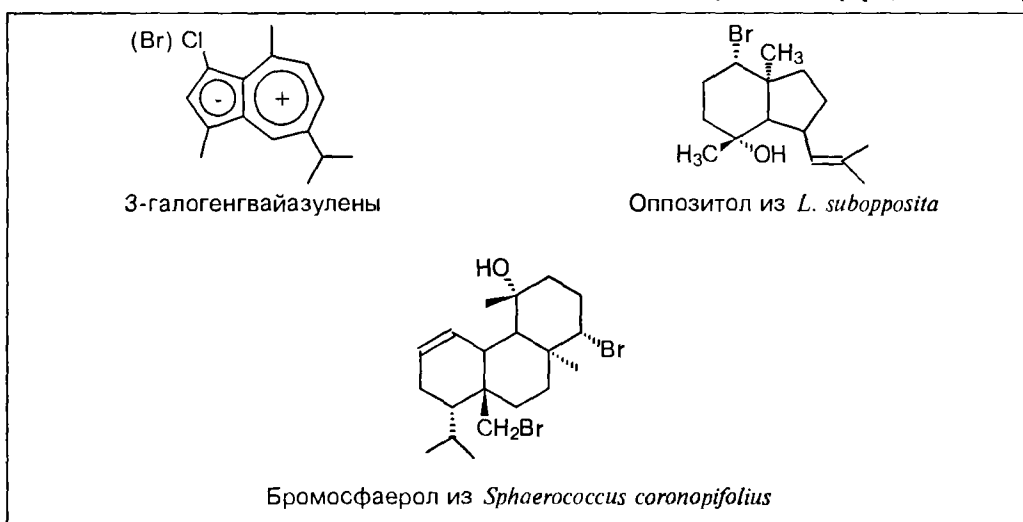
 Из пищеварительных желез морского зайца <i>Aplysia californica</i>	 Галомон из красных водорослей <i>Portieria hornemanii</i>
 Виолацен из водорослей <i>Plocamium violaceum</i>	 Хондрокол А из <i>Chondrococcus hornemanii</i>
 Лауринтерол из <i>Laurencia intermedia</i>	 Изокаеспитол из <i>L. caespitosa</i>

Таблица 12.4.4 (продолжение)



Столь же часто встречаются в водорослях и сесквитерпены различного углеродного построения: бисаболаны, купераны, шамиграны, селинаны. Из глубоководных мягких кораллов выделены азуленовые производные. Из *Laurencia subopposita* выделен сесквитерпен с углеродным скелетом, не найденным в наземных источниках. Несколько бромированных дитерпенов найдены в красных водорослях *L. ireii*, *L. obtusa* и *Sphaerococcus coronopifolius*.

Галогенированные фенольные соединения встречаются в природных

соединениях как таковые, а и виде фрагментов — в соединениях смешанного биосинтеза. Морские черви (*Acoris worms*) являются богатыми источниками галогенированных фенолов и хинонов. Эпоксид из *Phychodera sp* обладает высокой цитотоксичностью по отношению к клеткам P-388 *in vivo* ($IC_{50} = 10$ нг/мл). Октабромированный полифеноловый эфир из *Phychodera flava* является главным его метаболитом. Из наземных сине-зеленых водорослей выделен амбидол А — ингибитор ВИЧ транскриптазы.

Таблица 12.4.5

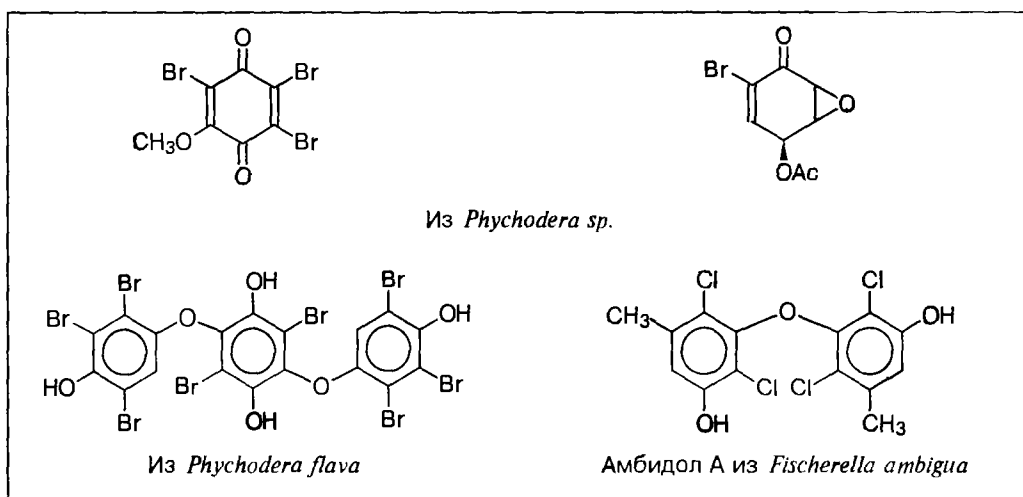
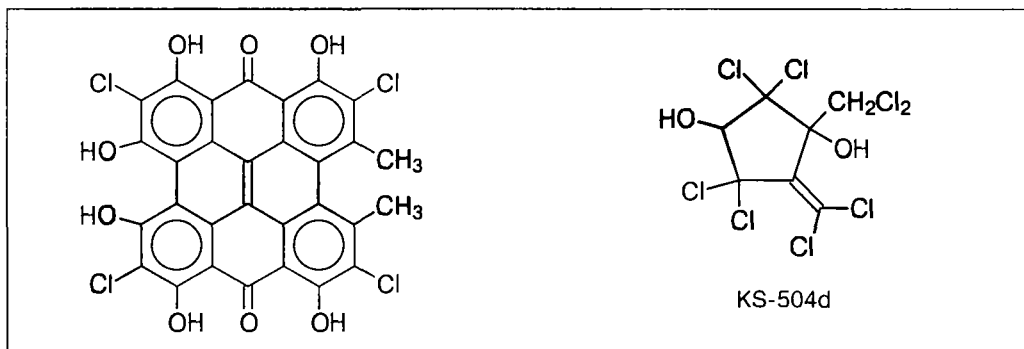


Таблица 12.4.5 (продолжение)

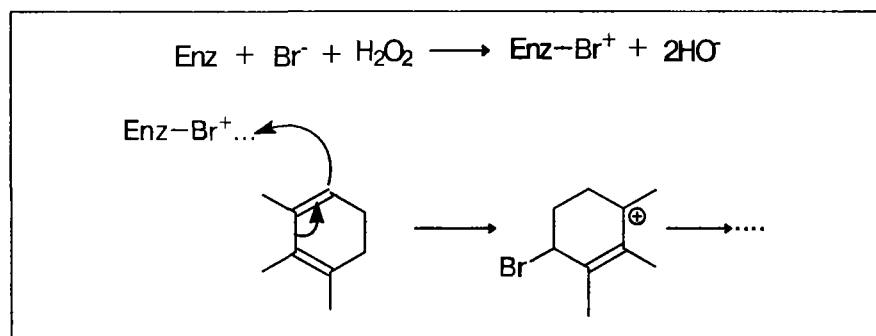


Из лишайника *Nephroma laevigatum* выделено хлорированное производное хинон-фенольной структуры. В грибах *Mollissia ventosa* найдено хлорорганическое соединение KS-504 d, которое трудно классифицировать. Оно интересно своей активностью и высоким содержанием хлора (70% от всей молекулярной массы).

О биосинтезе галогенированных природных соединений известно совсем немного. Учитывая тот факт, что атом галогена в природных молекулах

обычно расположен у малозамещенного углерода, т.е. так, как будто присоединение прошло в соответствии с "расширенным правилом Марковникова", а также то, что пероксидазы катализируют образование галогенпроизводных при инкубации их с органическим веществом в смеси с перекисью водорода и галогенид-анионом, можно предположить, что атакующей частицей является $\text{Hal}^\oplus$, который образуется при ферментативном окислении соответствующего аниона.

Схема 12.4.1

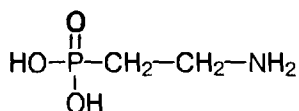
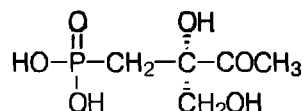
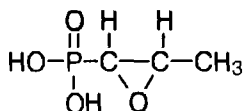
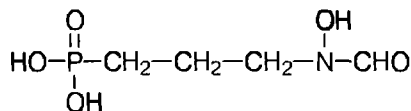
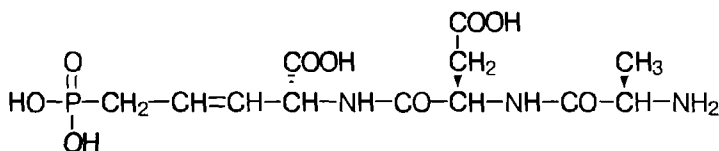
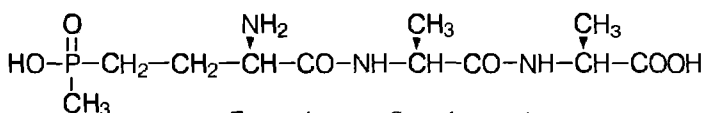
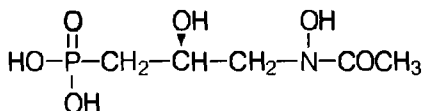
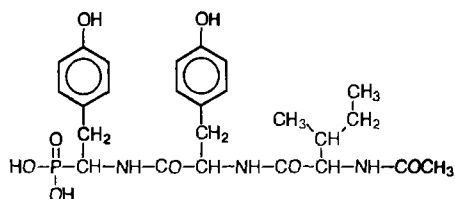


В пользу этой схемы говорит и тот факт, что если в молекуле имеются бром и хлор при соседних углеродах, то бром находится у менее замещенного углерода, а хлор — у более замещенного, что соответствует механизму с участием $\text{Br}^\oplus$ и $\text{Cl}^\oplus$. В пользу электрофильной атаки, как ключевой стадии биосинтеза галогенпроизводных природных соединений, свидетельствует и обилие соединений

с атомом галогена в ароматическом фрагменте.

Участие атома **фосфора** в формировании природных соединений и живых систем вообще весьма неординарное. Во-первых, общее его количество (по массе) во всех организмах (особенно в животных) весьма велико: это и костная ткань, и нуклеиновые кислоты, и ферменты. Но! Все это неорганический фосфор, все это производные

Таблица 12.4.6

АЕР из *Tetrahymena pyriformis*Фосфонотриксин из *Saccharothrix sp.*Фосфомицин из *Streptomyces wedmorensis*Фосфидомицин *S. Lavendulae*Плюмбемицин из *S. plumbeus*Биалафос из *S. wedmorensis*FR-33289 из *S. rubellomurinus subsp. Indigoferus*K-26 из *Actinomyces sp.*

фосфорной кислоты: фосфаты кальция, эфиры и ангидриды фосфорной кислоты. Эти соединения не попадают под определение фосфорорганических соединений, поскольку не содержат связи фосфор-углерод, а вот таких природных производных фосфора (со связью C-P) весьма и весьма немного, и распространены они также крайне ограничено. Хотя первый представитель этой группы природных элементоорганических соединений (2-аминоэтил-фосфоновая кислота, АЕР) выделен в 1959 г., практически в тот же период,

когда и галогенпроизводные, к настоящему времени их найдено всего около дюжины, тогда как галогенированных природных соединений — почти 3 тысячи. Но эффективность этой группы соединений в практическом плане достаточно высока, даже очень, если учесть ее крайнюю немногочисленность. Продуцируются природные ФОС исключительно микроорганизмами, среди них найдены гербициды (биалафос, фосфонотриксин), антибиотики (фосфомицин, плюмбемицин, фосфидомицин и др.). Вещества биалафос

и фосфомицин являются коммерчески-ми продуктами. Наиболее заметен из них биалафос — мощный инсектицид широкого спектра действия, активный против различных однолетних и многолетних сорняков, с удобной скоростью метаболизма в почве (период полураспада 20-30 дней), он проявляет бактерицидную активность против грам-положительных и грам-отрицательных бактерий и фунгицидную активность против некоторых важных грибов, патогенных для растений. Кстати, уникален биалафос и своей химической структурой: он один имеет две Р-С связи при одном атоме фосфора.

Фосфомицин (как недавно было открыто) является специфическим ингибитором 1-дезоксиксилулоза-4-фосфат редуктоизомеразы, которая катализирует ключевую реакцию мевалонат-независимого пути биосинтеза изопrenoидов.

Биосинтез природных ФОС изучен значительно лучше, чем природных галогенпроизводных, что очевидно объяснено их практической значимости.

Анализируя структурные формулы природных ФОС, из общего набора реакций, их формирующих, в первую очередь следует отметить (а следовательно, и выяснить) путь и механизм образования связи углерод-фосфор, поскольку образование всех остальных фрагментов укладывается в выше уже описанные реакции формирования углеродного скелета и функционализации аминокислот, пептидов, углеводов и др.

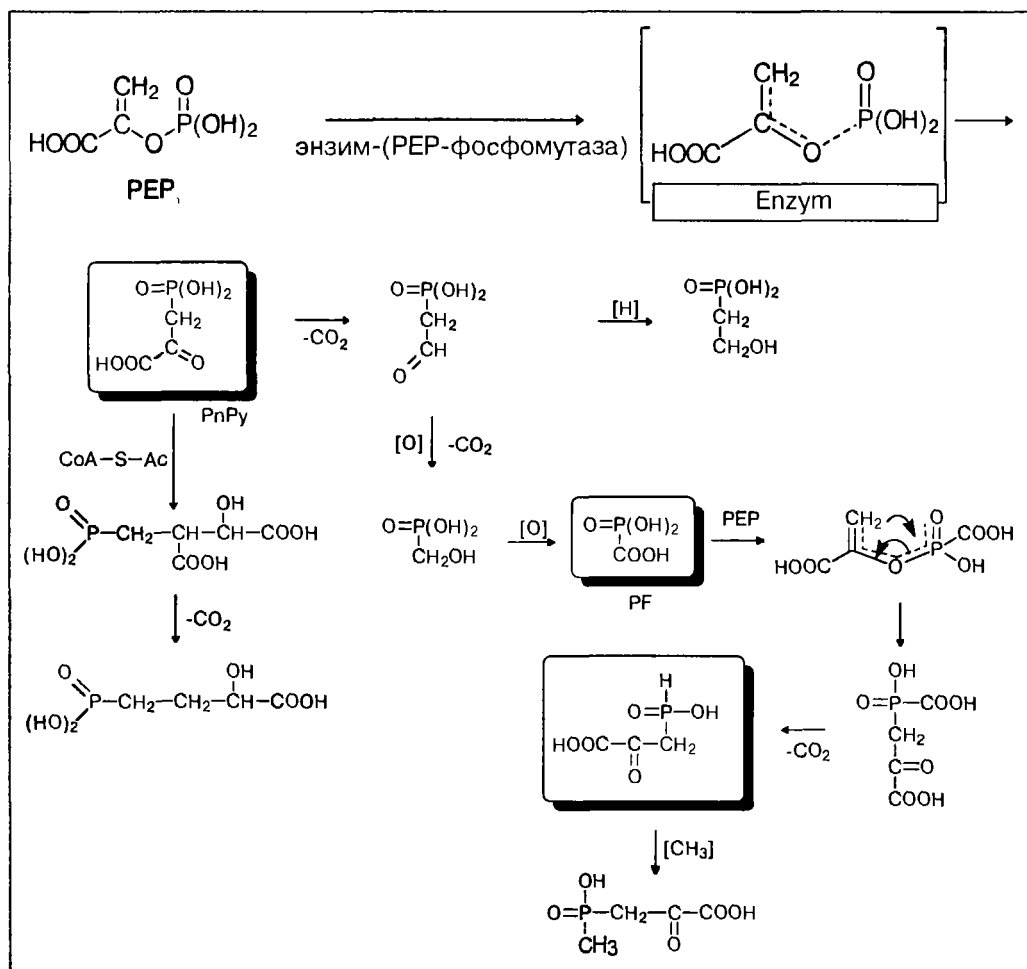
Все начинается с универсального исходного соединения многих биосинтезов — знакомого нам фосфата енольной формы пировиноградной кислоты (фосфат-енол-пирувата, PEP), но первое его превращение на этом пути нам незнакомо. Это превращение неорганического фосфата в органический фосфонат — процесс, не имеющий аналогов в классической органической химии, и возможный только под действием соответствующего фермента — фосфомутазы. Природа этого фермента,

механизм изомеризации и структура ее переходного состояния пока не выяснены — скорее всего, это синхронный электроциклический перенос (*схема 12.4.2*). Главным интермедиатом этой стадии является фосфонпируват (PnPy), из которого могут быть получены природные ФОС с трехугольной цепочкой с использованием стандартных биосинтетических реакций, модифицирующих функциональные группы, включая и образование пептидов. Декарбоксилирование PnPy образует интермедиаты с двухуглеродной цепочкой у фосфора, а окислительное декарбоксилирование одного из последних интермедиатов (альдегида) приводит к одноуглеродному фосфонату. В свою очередь, одноуглеродный фосфонат (фосфонмуравьиная кислота, PF) образует фосфонпируват (скорее всего, реакцией переэтерификации), изомеризация которого, аналогичная изомеризации типа фосфат-фосфонат (фосфонат-фосфинат), приводит к соединению с двумя Р-С связями (фосфинаты) — путь, ведущий к образованию биалафоса. Образование природных ФОС с четырехуглеродной цепочкой у атома фосфора осуществляется действием ацетил-кофермента А по карбонильной группе соединения PnPy с последующим декарбоксилированием. Таким образом, *схема 12.4.2* достаточно связано представляет принципиальный путь формирования всех известных природных ФОС — с одной или двумя связями Р-С, с углеродной цепочкой у атома фосфора от C₁ до C₄.

Серосодержащие соединения

содержатся практически во всех организмах: растениях, животных, микроорганизмах. Их значимость для всего живого несравненно выше, чем у галоген- и фосфорорганических природных производных. Согласно данному в начале раздела определению элементарных органических соединений, сульфаты (а их не так мало в природе) сюда отнесены быть не могут. Атом серы в органических соединениях может быть в нескольких валентных состояниях: сульфидном,

Схема 12.4.2



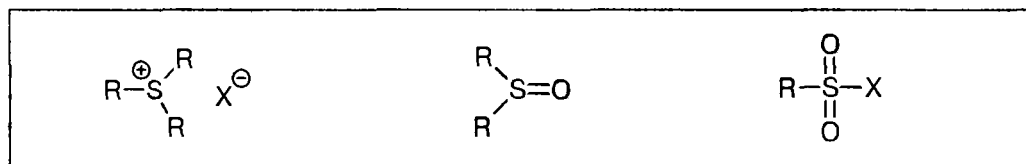
сульфениевом, сульфоксидном, сульфонном.

В свою очередь, природные соединения серы одного валентного состояния варьируют от природы, можно сказать, второго заместителя (первым заместителем будем считать углеводородный радикал, образующий связь C-S).

Сульфидная сера в живой природе образует три основных группы соединений: меркаптаны (R-SH), сульфиды (R-S-R_1) и полисульфиды ($\text{R-S}_n\text{-R}$).

Соединения с тиольной группой, часто называемые меркаптанами, немногочисленны, но без преувеличения, занимают главенствующее положение во всех живых организмах: это аминокислота

Схема 12.4.3



цистеин, кофермент А, кофермент М. Их биологические функции уже описаны в разделах “аминокислоты” и “коферменты”. Сульфиды — значительно более распространенные природные соединения: аминокислота метионин находится во всех живых организмах, в чесноке содержится диаллилсульфид с антиканцерогенной активностью (показана его способность понижать уровень каталазы в тканях печени, а антинеопластический эффект обусловлен модуляцией GSH-зависимых детоксицирующих ферментов). CH_3S -группа

иногда фигурирует в связи с карбонильной, фактически образуя тиоэфиры: к ним относится антибиотик резортиомицин, фунгицид ниранин. Циклические сульфиды в природе представлены как насыщенными, так и ароматическими системами. Во-первых, это витамины-коферменты биотин и тиамин (см. соответствующую главу), серосодержащий алкалоид неамфин, целая серия природных тиофеновых соединений, которые обнаружены в следующих растениях: *Tagetes erecta*, *Authemideae (compositae)*, *Artemisia sp.*, в бизидиомицетах *Daedelea* и др.

Таблица 12.4.7

	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ Диаллилсульфид
Резортиомицин из культурной жидкости <i>Streptomyces collinus</i>	Ниранин из <i>Glycosmis sp.</i>
	$\text{R}'=\text{CH}_3, \text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{C}-$ $\text{R}''=-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3, -\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOCH}_3$ $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$
Неамфин из <i>Neamphius huxleyi</i>	$\text{R}=\text{H}, \text{CH}_3, \text{CHO}$

Многообразны по химической структуре, распространению в природе и биологической активности ди- и полисульфиды. Мы уже знаем цистин (аминокислоту), липоевую кислоту (кофермент), антибиотик эсперацин (см. главу I), диаллилдисульфид из чеснока.

Замечательна структура лентионина — главный одоранта съедобных грибов *Shiitake Lentinus edodes*, издавна культивируемых в Японии. Из морских туников (оболочечные) *Lissoclinum perforatum*, *L. varean* выделено несколько ароматических три- и пентсульфидов

Таблица 12.4.8

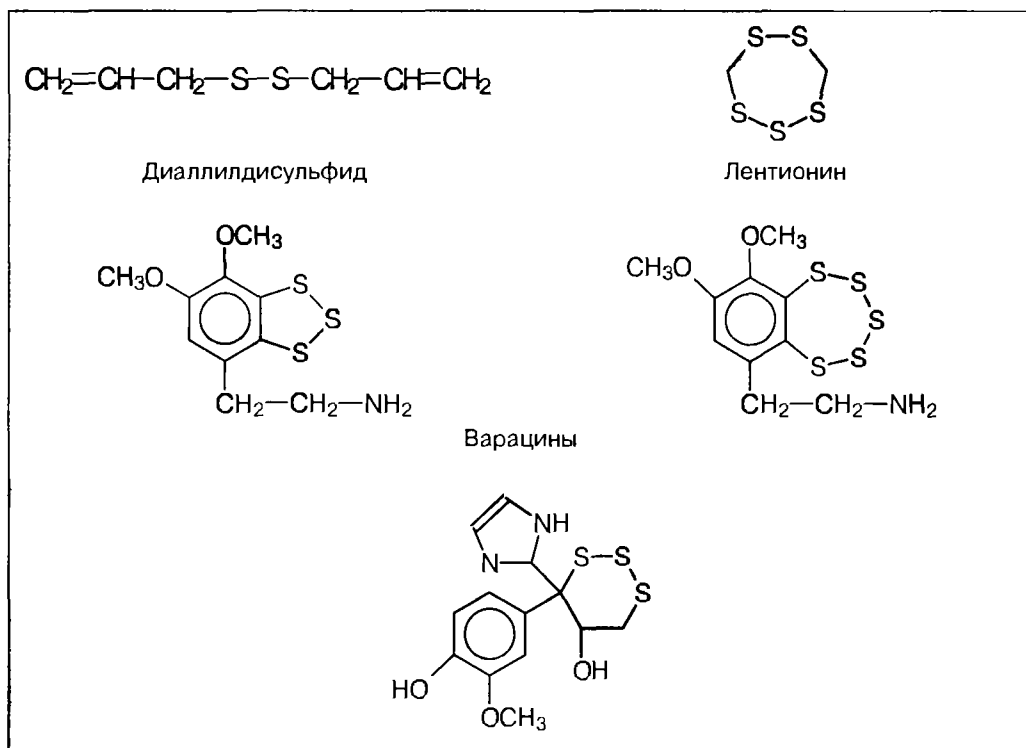
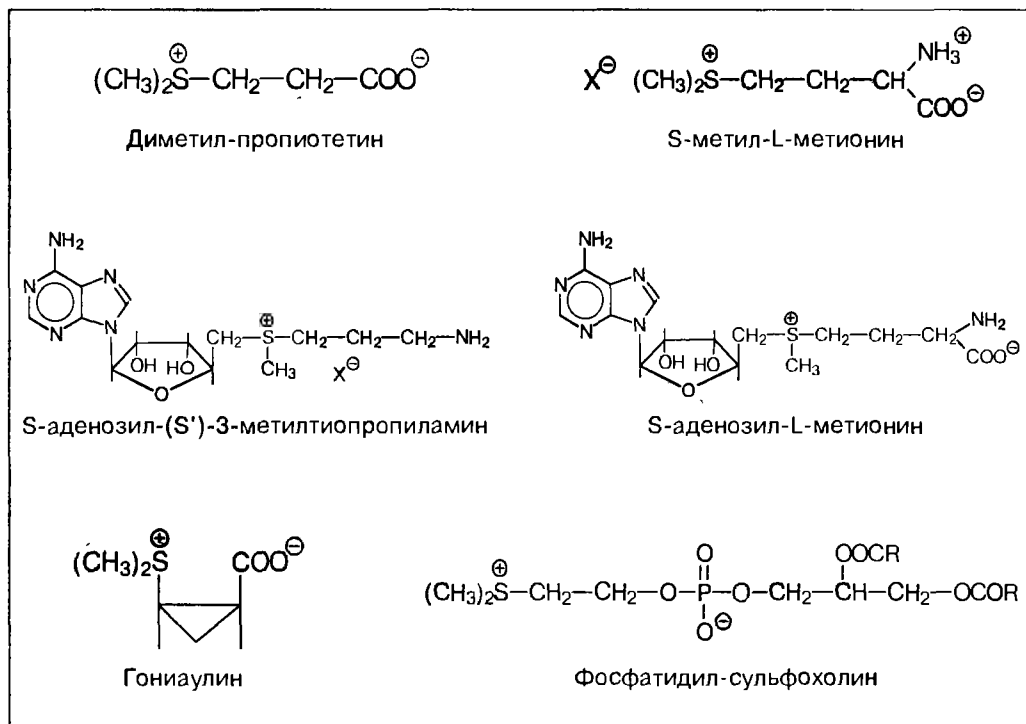


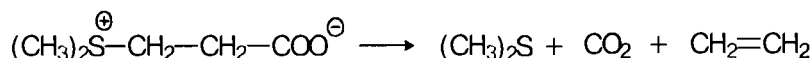
Таблица 12.4.9



с перспективной противоопухолевой активностью; из морских туникатов вида *Aplidium* — насыщенный циклический трисульфид с бензольным и имидазольным фрагментом (цитотоксическая и антимикробная активность).

Всего несколько соединений сульфониевой структуры найдено в природе, но они все физиологически важны для организмов-хозяев. Диметил-β-пропиотетин — первое сульфониевое производное, выделенное из природных

источников — из красных морских водорослей *Polysiphonia fastigiata* и *P. nigrescens* в 1935 г. Хаасом, а потом он был найден и в других морских водорослях (*Euteromorpha intestinalis*, *Spongomorpha arcta*, *Ulva lactuca*). Как экзогенное вещество его находят в моллюсках и рыбах, питающихся этими водорослями. Обнаружено, что он легко отщепляет диметилдисульфид, а если при этом синхронно отойдет и CO₂, что весьма реально, то соединение окажется источником этилена.



S-метил-L-метионин содержится во многих овощах: более всего его в листьях кочанной капусты, в кольраби, сельдерее, томатах. В настоящее время в Японии и России он исследуется в связи с широким спектром его медицинских свойств. S-аденозил-L-метионин — кофермент, участвующий в реакциях биосинтеза, связанных с переносом метильной группы. Молекула

этого энзима, кроме известных углеродных асимметричных центров, асимметрична и по сульфониевому центру: природный изомер представлен только одним (–)-изомером, второй изомер, полученный синтетически, ферментативной активностью не обладает.

При декарбоксилировании *in vivo* в некоторых морских организмах, S-аденозил-L-метионин преобразуется

Таблица 12.4.10

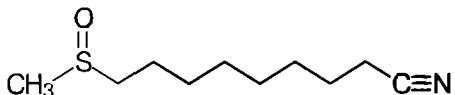
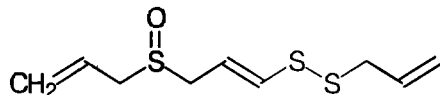
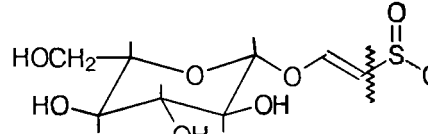
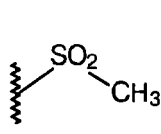
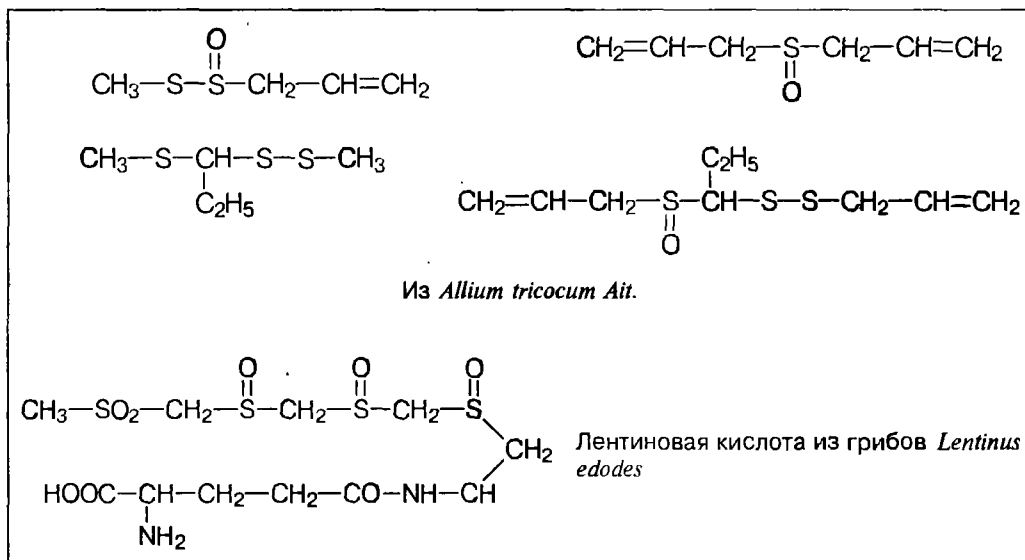
 Стрессовый метаболит из <i>Rorippa sylvestris</i>	 Из <i>Allium L.</i>, <i>Liliacea</i> (чеснок)
 Из лекарственного растения Таиланда и Китая <i>Clinacanthus nutans</i>	
CH₃-S-CH₂-SO₂-S-CH₂-S-CH₃ Из "чесночного дерева" <i>Scorodocarpus borncensis</i> Becc	CH₃-SO₂-CH₂-S-C-S-CH₃ S

Таблица 12.4.10 (продолжение)



в S-аденозил-(51)-3-метилтиопропиламин, который является интермедиатом в синтезе природных полиаминов спермидина и спермина.

Циклопропановая сульфониевая соль, гониаулин — вещество, ответственное за сокращение периода циклического ритма в культуре динофлагеллят *Gonyaulax polyedra*. Фосфатидилсульфолин содержится в диатомных.

Сульфоксиды в индивидуальном функциональном исполнении в природе встречаются редко, так же как и сульфоны, но зато обе эти функциональные

группы значительно чаще образуют серосодержащие соединения совместно, т.е. в одной молекуле одновременно присутствует несколько атомов серы в различных валентных состояниях: это сочетания сульфид-сульфоксид, сульфид-сульфон, сульфоксид-сульфон, дисульфид-сульфоксид и т.д. Весьма характерны такие соединения для растений семейства луковых (*Allium*).

Эти соединения являются основой их антимикробного, противовирусного и фунгицидного действия.

Глава 13.

МЕТАЛЛО-КОЭНЗИМЫ

Выделение металло-энзимов (металло-коэнзимов) в отдельную (в какой-то мере, особую) группу природных соединений связано с их химическим строением: они являются комплексными соединениями металлов и их солей с органическими лигандами различной природы, образуя класс природных соединений симбиозом органических и неорганических субстанций. Т.е. это действительно тот класс соединений, который не может быть единолично отнесен ни к органической, ни к неорганической химии — он однозначно дитя химии природных соединений.

Возможно, включение металло-коэнзимов в общий раздел о витаминах и ко-ферментах связано с их ключевой ролью в катализе широкого набора химических процессов *in vivo* и витаминно-подобной зависимостью живых организмов от металлов, их образующих: как и витамины, энзим-образующие элементы должны быть внесены экзогенно — не случайно поливитаминные препараты часто “идут” в комплексе с

определенным набором микроэлементов. Но это уже медико-биологический подход. Таким образом, оставляя первенство за химией, мы выносим металло-энзимы в самостоятельный класс природных субстанций.

Общие положения. Металло-энзимы составляют приблизительно одну треть всех известных энзимов, они катализируют все типы биохимических реакций, включая митохондриальное восстановление кислорода, гидроксилирование углеводов, фиксация азота, фотосинтетическая эволюция кислорода, деструкция токсических продуктов восстановления O_2 , скелетную изомеризацию, реакции метаногенеза, гидролиза, декарбоксилирования и др.

В первую очередь, в этом классе соединений, конечно же, необходимо определится по металлам, т.е. уяснить, какие металлы образуют коэнзимы, с какой частотой и как их классифицировать. Для наглядности проанализируем таблицу содержания металлов в организме человека (*табл. 13.1*).

Таблица 13.1.
Содержание металлов в организме человека (в весовых %).

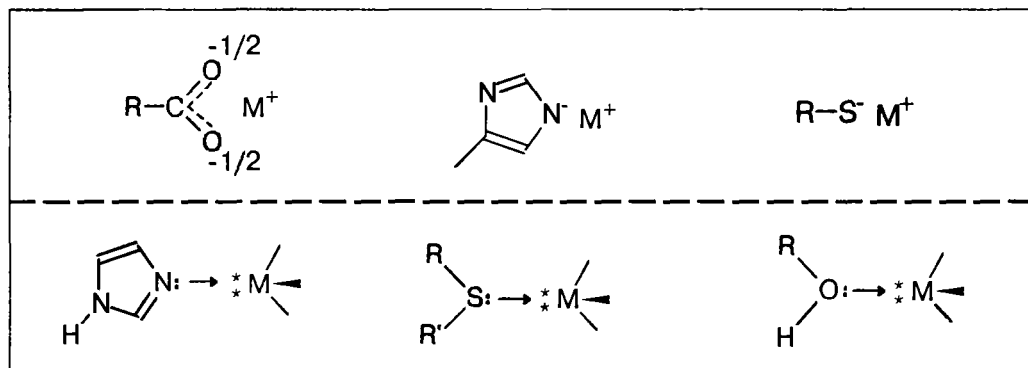
Элемент	Содержание (весовые %)	
Ca	1,4	Энзим-необразующие
Na	0,63	
K	0,26	
Mg	4×10^{-2}	
Fe	5×10^{-3}	Главные энзим-образующие
Zn	3×10^{-3}	
Cu	1×10^{-4}	
Mn	2×10^{-5}	Более редкие энзим-образователи
Mo	2×10^{-5}	
Ni	4×10^{-6}	
Cr	4×10^{-6}	
V	3×10^{-6}	
Co	2×10^{-6}	
W	?	

Сразу отметим, что сравнительно небольшое количество металлов используется биосистемами: при переходе от человека к другим организмам варьируется только доля их участия, но не список. А этот список можно достаточно однозначно разделить на три группы: энзим-необразующих элементов, которые определяют осмотический гомеостаз, нейро-мускуляторную трансмиссию и биоминерализацию; группу трех основных элементов (железо, цинк, медь) — наиболее значимую в биохимии энзимов; и группу редких металлов (в некоторых организмах часть из них может переходить в разряд ключевых энзимо-образователей).

Следующий важный момент в химии металло-энзимов — это способ формирования фермента, т.е. какие лиганды металл координирует и какими типами связей. В качестве лигандов обычно выступают порфириновые циклы,

образующие наиболее прочные комплексы под общим названием гемы и аминокислотные фрагменты белковых молекул. Иногда в комплексообразование включаются молекулы воды и некоторых других индивидуальных (мономерных) соединений. Аминокислотные остатки белковых молекул взаимодействуют с металлами своими боковыми радикалами, а поскольку металлы участвуют в энзимо-образовании своими катионными формами (M^{n+}), то здесь предпочтительными оказываются наиболее электронодонорные функции (анионы и p -доноры). Лучше всего катионы металлов связываются с имидазольным фрагментом (His), с карбоксилат-анионом (Asp, Glu), с тиольной и сульфидными функциями (Cis, Met), с гидроксильными группами (Ser, Thr, Tyr). Типы химических связей, которые при этом реализуются — ионные (солеобразование) и донорно-акцепторные (комплексообразование).

Схема 13.1



И, наконец, охарактеризуем валентное состояние металла. Из всех металлов-энзимообразователей только цинк ведет себя однозначно — Zn^{2+} , тогда как со всеми остальными металлами этот момент не всегда ясен в силу их переменной валентности.

Из общих положений о металло-энзимах следует отметить еще следующее: поскольку металлы функционируют в последних в катионной форме — они являются кислотами Льюиса; а как переходные элементы они легко меняют

свою валентность, т.е. проявляют окислительно-восстановительные свойства (кроме цинка). Кроме того, они могут менять (что часто и делают) свою валентность (т.е. степень окисления) и координационное число (т.е. присоединять и отщеплять лиганды) по ходу реакции.

В последнее время выделено и установлено строение целой серии супермалло-энзимов, молекулы которых образованы с участием нескольких металло-атомов — одноименных

Таблица 13.2.
Типичные реакции цинк-содержащих энзимов.

Тип реакции	Схема реакции
Окисление спиртов (алкоголь дегидрогеназа)	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{R}' \end{array} \xrightarrow{\text{NAD}^+} \begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{R}' \end{array} + \text{H}^+ + \text{NAD-H}$
Образование гидрокарбоната (carbonic anhydrase)	$\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$
Гидролиз концевых пептидных связей (карбоксипептидазы)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{CH}-\text{C}-\text{NH}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \qquad \qquad \\ \text{R} \qquad \qquad \text{R}' \end{array} \longrightarrow$ $\longrightarrow \begin{array}{c} -\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{R} \end{array} + \text{NH}_2-\begin{array}{c} \text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{R}' \end{array}$
Гидролиз фосфатов (гидролиз фосфолипидов, усвоение рибонуклеиновых кислот)	

или различных, которые тесно связаны между собой либо непосредственно, либо сульфидными (иногда оксидными) мостиками, образуя иногда целые кластеры в качестве кофакторов ферментов. В деле установления структуры этих последних энзимов необходимо отдать должное методу рентгеноструктурного анализа — здесь он незаменим и однозначен.

В отличие от классической органической химии, где фигурирует понятие реакционного центра (или активного центра) молекулы, в химии природных соединений по отношению к реакциям, управляемым энзимами, а *in vivo* таковыми являются практически все, более подходящим является термин “активный сайт”, так как всегда несколько атомов и функциональных групп формируют ту область (“сайт”) фермента, где происходит реакция. По этой же причине, здесь более употребительным будет и термин “сайт переходного состояния” реакции вместо классического “переходное состояние” реакции.

Цинк-энзимы. Первый цинк-содержащий энзим был открыт в 1939 г. (Манн и Keilin), сейчас их известно уже

более 300. Точная структура (рентгеноструктурный анализ) установлена более чем у дюжины оных.

Энзимы этой группы катализируют следующие биохимические реакции (табл. 13.2.).

Цинк образует активный сайт координацией с аминокислотными остатками белковых молекул (гистидина, цистеина, аспарагиновой кислоты) с использованием как ионных, так и донорно-акцепторных связей. Обычно таких лигандов три-четыре, на оставшиеся координационные вакансии (одна-две) катион цинка присоединяет молекулы или фрагменты молекул, подлежащие активации (схема 13.2).

Цинк-энзимовая активация основана на Льюисовской кислотности этого металла, которая не осложнена редокс-свойствами и влечет за собой увеличение либо кислотности, либо электрофильности координируемой молекулы (схема 13.3).

Исключительными свойствами цинк-энзимов (кроме редокс-неактивности) следует считать легкость лигандного обмена и сравнимая стабильность комплексов различной степени координации — от 4 до 6.

Схема 13.2

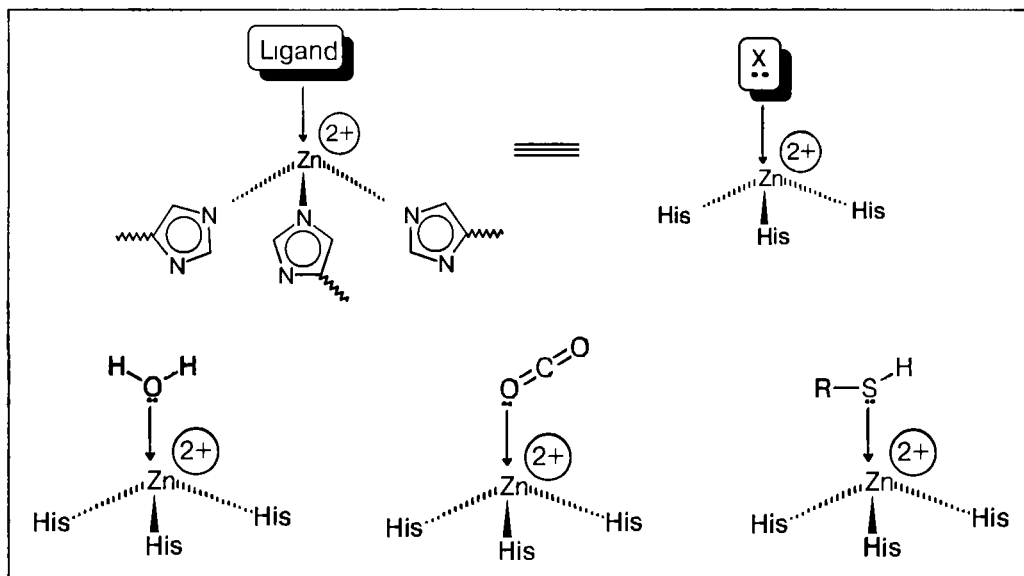
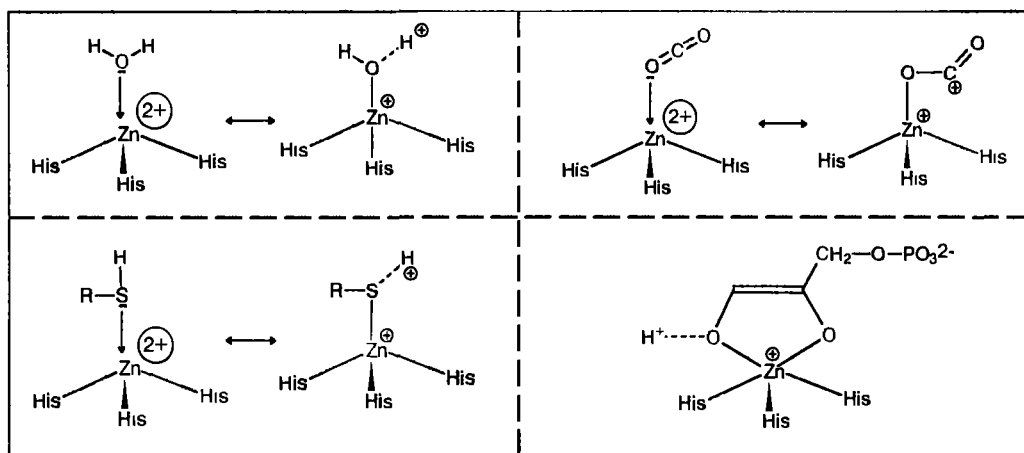


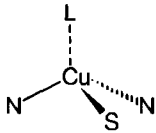
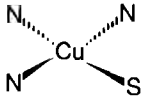
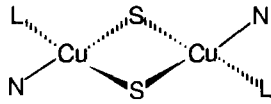
Схема 13.3



Си-энзимы (медь-содержащие энзимы). Ион меди лежит в основе энзимов, ответственных за перенос кислорода, перенос электрона, т.е. выполняющих redox-функцию — оксидазы, супероксид дисмутаза, оксигеназы. Отметим, что свои redox-свойства купрум-энзимы часто выполняют в ансамбле с другими redox-коэнзимами (либо это феррум-энзимы, либо тетрагидроптерин и хиноны), поскольку реакции такого типа либо мульти-электронные, либо представляют

собой перенос электрона по цепочке молекул. Интерес к Си-энзимам возрастает в связи с открытием их роли в метаболизме нейромедиаторов и пептидных гормонов Си-сульфидные энзимы выделяют в отдельную группу купредоксинов, которые характеризуются своей интенсивной и разнообразной окраской и привлекают внимание важностью своего участия в электронном переносе в таких фундаментальных процессах, как фотосинтез и дыхание.

Схема 13.5

	Тип I	Тип II	Cu ₂
Структура сайта			
Пример	Пластоцианин Азурин	Engineered Азурин и SOD	Цитохром С оксидаза N ₂ O редуктаза
Цвет	синий ↔ зеленый	желтый	пурпурный
λ _{max} (нм)	460, 600	400	480, 530, 800
N-имидазол гистидина, S-сульфиданион цистеина, L-слабо связанный лиганд (Met, Asp, Glu)			

числе и варьируемом лигандном окружении. Активный сайт может иметь пирамидальную, плоско-квадратную и би-пирамидальную симметрию (схема 13.5).

Fe-энзимы (железо-содержащие ферменты). К настоящему моменту установлено, что для всех форм жизни (единственным известным исключением являются микобактерии) необходимо железо, выступающее как катализатор тех или иных биохимических процессов. Взрослый здоровый человек (~70 кг) содержит всего около 4 г этого металла, большая часть которого входит в состав гемоглобина и ферритина, на долю феррум-энзимов его приходится всего около 300 мг. Но этого небольшого количества железа достаточно для выполнения большого количества разнообразных реакций.

Ион железа с одинаковым успехом выполняет роль кислоты Льюиса и проявляет redox-свойства, значительность последних обязана широкому спектру его валентных состояний. Обычно в комплексах и активных сайтах стабильны ионы Fe²⁺ и Fe³⁺, более высокие степени окисления железа являются "оперативными", т.е. фигурируют как промежуточные в процессе круговорота некоторых энзимов (см. представленный на схеме 13.6 каталитический цикл гидроксилирования субстрата (R-H) цитохромом P-450).

По ходу таких превращений атом железа легко меняет как степень координации, так и симметрию активного сайта.

Феррум-энзимы подразделяют на две группы: гемовые (феррум-гемовые энзимы) и негемовые энзимы. Гемовые энзимы образованы с обязательным участием порфиринового фрагмента (феррум-порфириновые комплексы), в негемовых феррум-энзимах ион железа закомплексован и имеются фрагменты белковых молекул с подключением некоторых других простых молекул.

Негемовые феррум-энзимы, в свою очередь, классифицируют на моноядерные, биядерные и феррум-сульфидные, последние часто образуют полиядерные сайты по типу кластеров (т.е. несколько атомов железа и серы связаны в единый "пучок"). Энзимы этого типа катализируют как redox-процессы, так и кислотно-катализируемые реакции. Некоторые из них, протекающие в организме человека, приведены в табл. 13.4.

Структуры окисленной (А) и восстановленной (В) форм моноядерного феррум-энзима супероксид редуктазы (SOR) — типичного представителя этой группы ферментов, участвующего в цикле (где D_{red} — электронодонор): представлены на схеме 13.7. Для

Схема 13.6

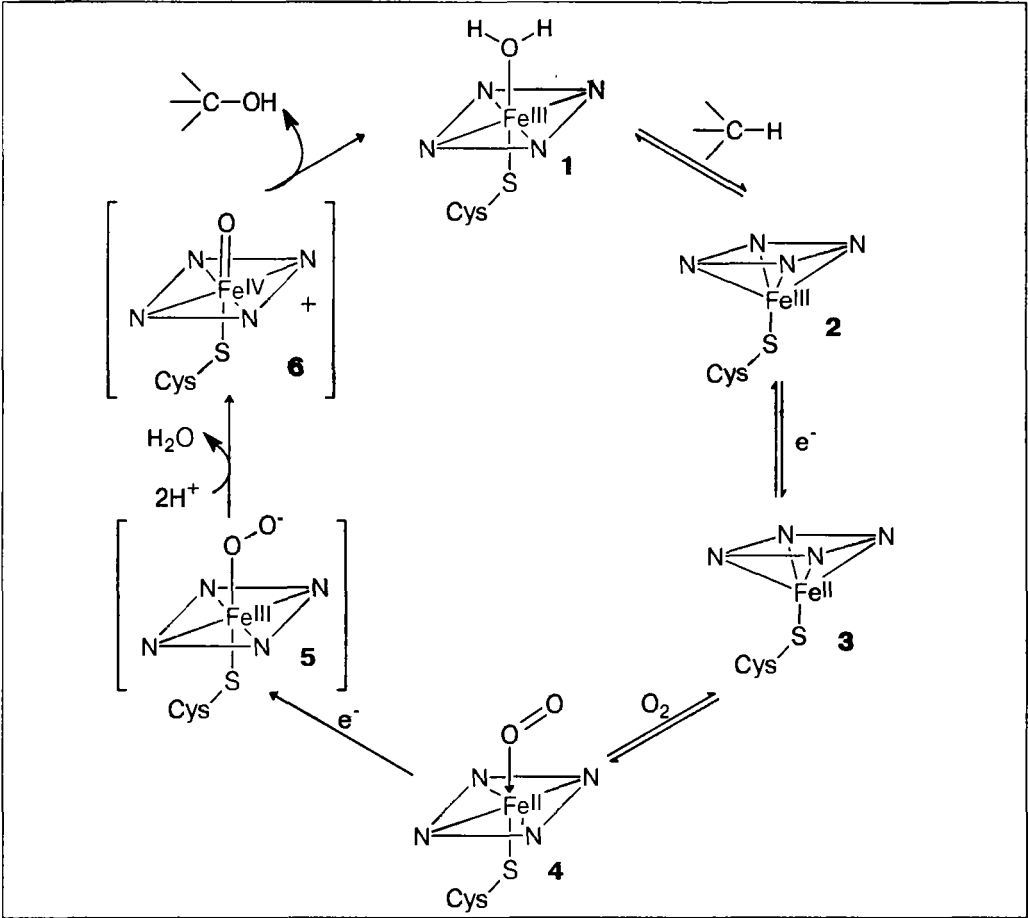
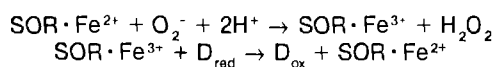


Таблица 13.4.

Энзим	Катализируемая реакция
Аконитаза (Fe ₄ S ₄)	Цитрат ↔ изоцитрат
Липоксигеназа (Fe)	Ненасыщенные жирные кислоты → гидроперекиси сопряженных жирных кислот
Фенилаланин гидроксилаза (Fe)	Phe → Tyr
Пролин гидроксилаза (Fe)	Pro → 4-гидрокси-пролин
Фосфатазы (Fe ₂)	Гидролиз эфиров фосфорной кислоты



окисленной формы характерна структура октаэдра с шести-координированным атомом железа, тогда как сайт восстановленной формы имеет структуру квадратной пирамиды с пяти-координированным железом. Основными лигандами являются имидазольные фрагменты гистидиновых остатков белка, имеющие

экваториальную конфигурацию, но при этом их плоскости (плоскости пятичленных имидазольных циклов) непланарны — они расположены как бы веерообразно.

Биядерные феррум-энзимы представлены группой ферментов, для которых общим структурным элементом

Схема 13.7

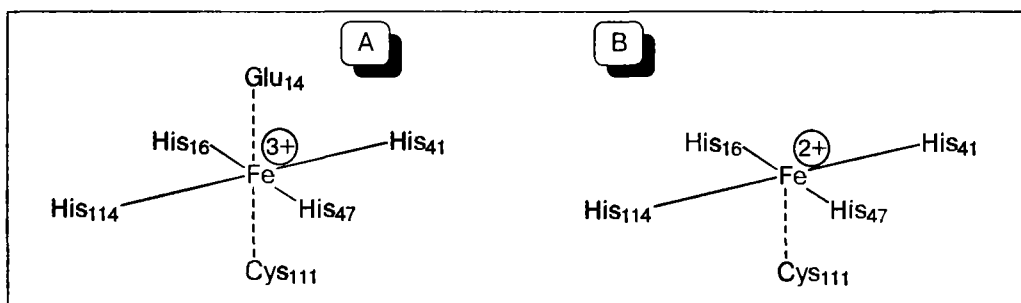
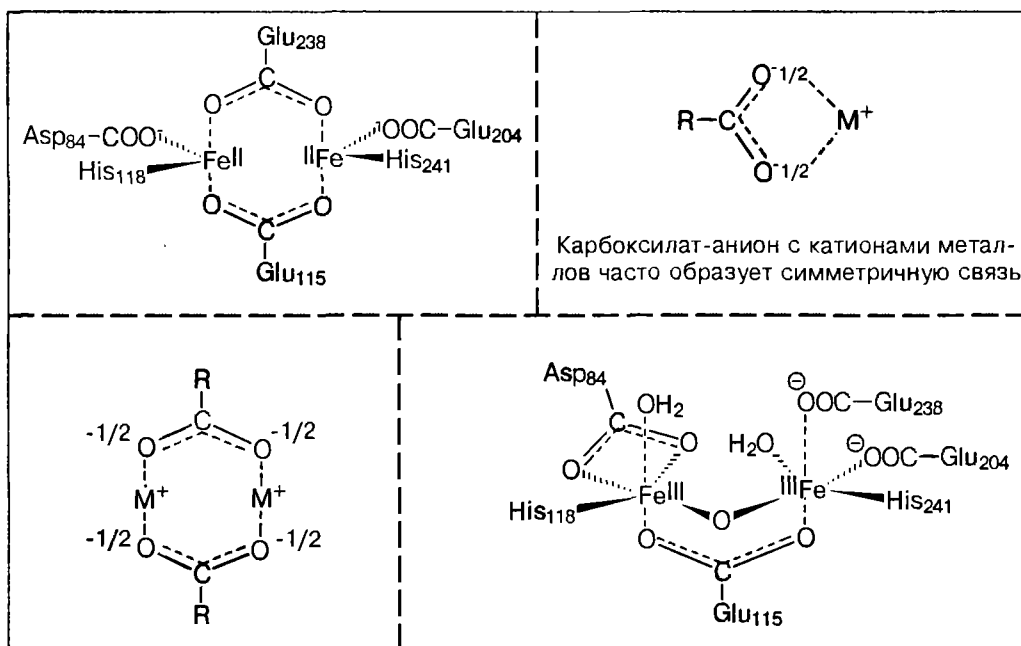


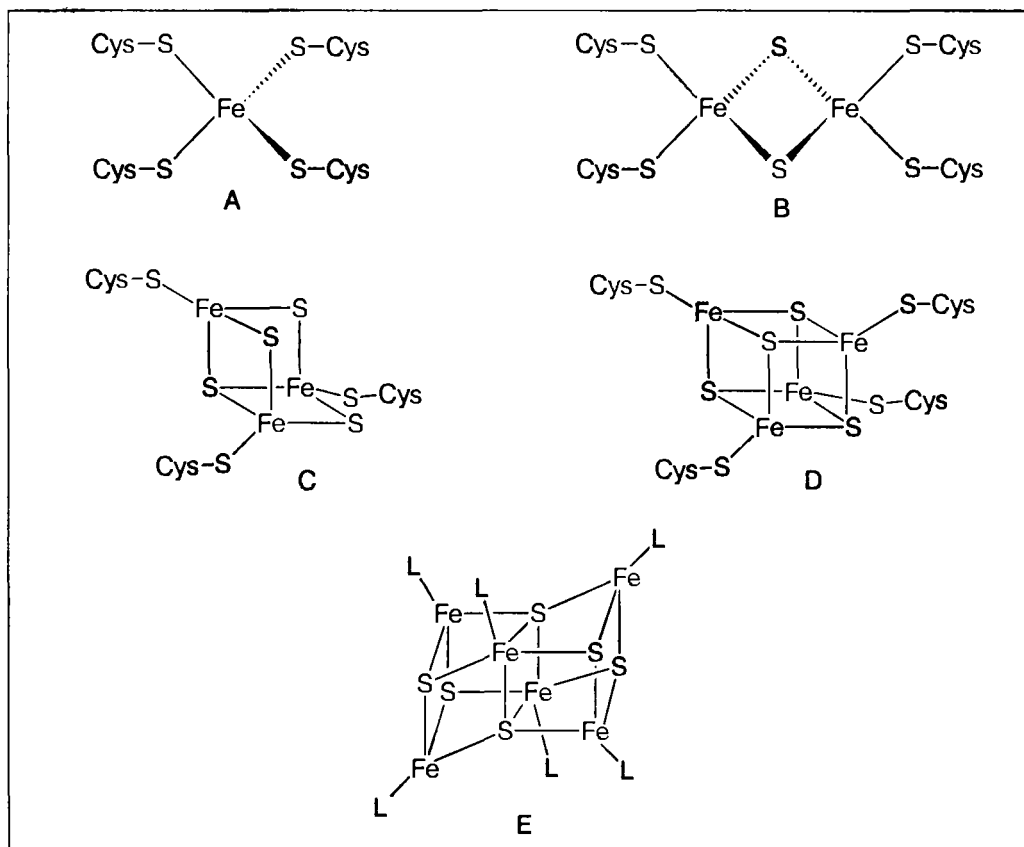
Схема 13.8



является активный сайт, где два атома железа связаны карбоксилатными мостиками. Это гемеритрин, рибонуклеотид редуктазы (RNR), метан монооксигеназа,

десатураза жирных кислот. Каждый атом железа координирует на себя только по одному гистидиновому фрагменту (за исключением гемеритрина — у него 2 и 3)

Схема 13.9

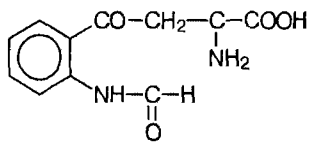
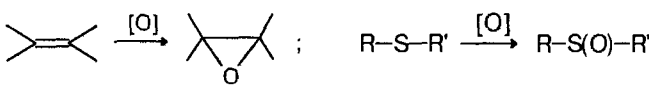


и, как правило, по одному остатку глутаминовой или аспарагиновой кислоты. Атомы железа связаны карбоксилатным (иногда оксидным) мостиком. В ходе redox-процесса валентность, координация и симметрия лигандного окружения феррум-ионов меняется так же, как и в случае вышеописанных моноядерных феррум-энзимов. Активные сайты окисленной и восстановленной форм рибонуклеотид редуктазы протеина R_2 — ключевого фермента биосинтеза ДНК, представленные на *схеме 13.8*, ярко демонстрируют все эти структурные особенности биядерных феррум-энзимов:

Феррум-сульфидные ферменты отличаются большим структурным разнообразием и лабильностью своих redox-свойств, так как при наличии нескольких атомов железа в активном сайте,

каждый из которых может менять свою валентность (Fe^{2+} , Fe^{3+}), делает разрешенным для него широкий диапазон окислительно-восстановительных потенциалов. В этих сайтах количество сульфид-анионов, как правило, превосходит количество катионов железа в такой степени, что обеспечивает суммарный отрицательный заряд всему феррум-сульфидному фрагменту, придавая ему больше восстановительные функции, чем окислительные. На *схеме 13.9* представлены все основные типы активных сайтов феррум-сульфидных ферментов, где указана их суммарная валентность (от 0 до -3). Надо отметить, что сульфид-анионные частицы здесь могут быть двух типов: двухзарядная сульфидная ($Fe-S-Fe$) и однозарядная тиолят-анионная цистеиновых фрагментов белковых молекул.

Таблица 13.5.

Энзим	Катализируемая реакция
Каталаза	$2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$
Цитохром С оксидаза	$\text{O}_2 + 4\text{H}^+ + 4\text{e}^- \rightarrow 2\text{H}_2\text{O}$ ("протонный насос")
Цитохром С пероксидаза	$\text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightarrow 2\text{H}_2\text{O}$
Цитохромы Р450	$\text{R-H} + \text{O}_2 + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightarrow \text{R-OH} + \text{H}_2\text{O}$
N-оксид синтаза	$\text{L-Arg} + 2\text{O}_2 + 2\text{H}^+ + 3\text{e}^- \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{NO} +$ $+ \text{HOOC}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{NH}_2$ (L-цитруллин)
Простагландин Н синтаза	Арахидоновая кислота + O_2 + $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{PGH}_2$
Тирозид пероксидаза	$\text{Tyr} + \text{I}^- + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{OH}^- + \text{йод-тирозин}$
Триптофан оксигеназа	$\text{Trp} + \text{O}_2 \rightarrow$  (формил кинуридин)
Хлоропероксидазы	

В принципе, от полипептидных цепей фермента на связывание фрагмента Fe_nS_n могут быть использованы и другие электроно-донорные функции: сульфидная (Met), имидазольная (His), карбоксилат-анионная (Glu, Asp), фенолят-анионная (Phe).

Гем-энзимы играют буквально выдающуюся роль в химии живых организмов. В их функции входят: перенос электрона, транспорт O_2 , активация O_2 и H_2O_2 . Последние две функции связаны с несколькими видами оксидоредуктаз: оксидаз, оксигеназ, пероксидаз и каталаз. Основные представители этого класса энзимов и реакции, ими катализируемые, представлены в табл. 13.5.

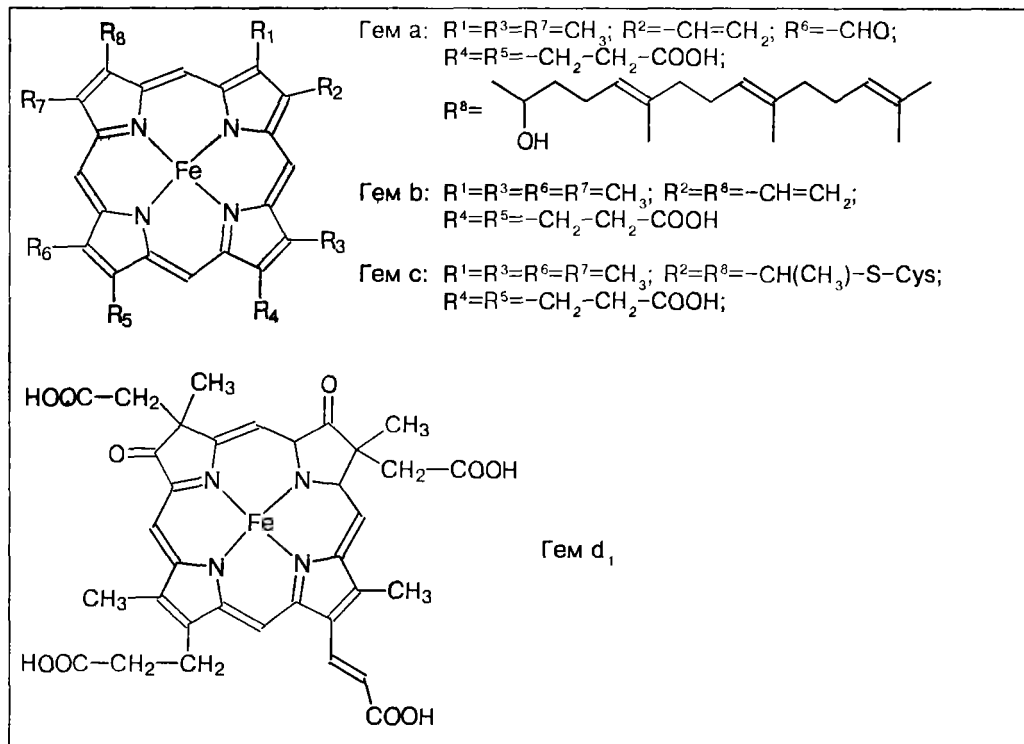
Одними из интересных и важных видов гем-феррум-энзимов являются цитохромы Р-450, количество которых только в организме человека достигает 200. Их роль в метаболизме лекарств

и стероидов (так же, как и в активации потенциальных канцерогенов конденсированной ароматической структуры) привели их к статусу самого интенсивно исследуемого семейства ферментов. Особенно привлекательны аспекты биохимии цитохромов Р-450, связанные с генной инженерией.

Структура гем-энзимов, в первую очередь, характеризуется наличием феррум-порфиринового комплекса, где атом железа включен внутрь порфиринового цикла, образуя единую планарную π -делокализованную систему (см. раздел 9.7). В зависимости от природы внешних заместителей порфиринового гетероцикла, выделяют четыре общих типа гемов (а, в, с, d₁), которые в комбинации с серией белков и формируют все многообразие гем-феррум-энзимов (схема 13.10).

Тетракоординированный атом железа в порфириновом комплексе может

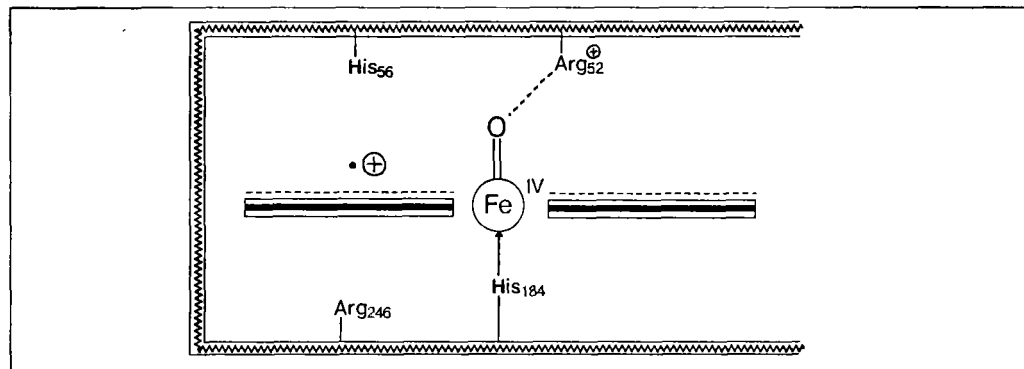
Схема 13.10



повышать координацию еще на 1 или 2 лиганда. Обычно в нативном (т.е. неактивном, спокойном) состоянии в физиологических условиях феррум-гем пентакоординирован, образуя сайт пирамидальной структуры с достаточно прочно связанным имидазольным циклом гистидина (в случае пероксидаз) или сульфидным атомом цистеина (в случае цитохромов 3-450), располагающихся в вершине этой квадратной

пирамиды. В активном сайте (или в сайте переходного состояния) ион железа повышает свою координацию до 6, образуя бипирамиду обычно за счет присоединения молекул реагента (H_2O , O_2 , H_2O_2 , NO , CO , CN^- и др. нуклеофилов). Один из таких промежуточных активных сайтов пероксидазы *Arthromyces ramosus* представлен на схеме 13.11, плоскость гема которого находится в обрамлении белковой цепочки,

Схема 13.11



удерживаемой феррум-имидазольной координационной (His_{184}) и водородной (Arg_{52}) связями. Спектральными исследованиями этой пероксидазы установлено, что это соединение имеет оксигенированный атом Fe (IV) и катион-радикал (обозначено $\cdot\oplus$), делокализованный на протопорфириновом цикле.

Металло-энзимы с участием других элементов (Ni, Mo, W, Co, Mn, V) встречаются значительно реже, но для некоторых микроорганизмов и биохимических процессов часть из них является ключевыми.

Никель образует коэнзимы гем-типа, где он включен в центр тетрапиррольного планарного (или почти планарного) цикла и координирует еще

два лиганда в вершинах бипирамиды. Примером таких металло-энзимов является кофактор F_{430} , участвующий наряду с CoM в реакциях метаногенеза. А металлопротеин уреаза, катализирующий реакцию гидролиза мочевины, составлен из двух атомов никеля и уже не является гем-энзимом. Из этих же примеров мы видим, что никель-энзимы проявляют как redox-свойства (восстановление CO_2 , CH_3OH и др. до CH_4), так и свойства кислот Льюиса (реакции гидролиза):

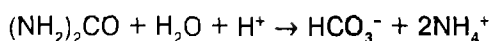
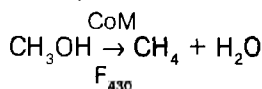
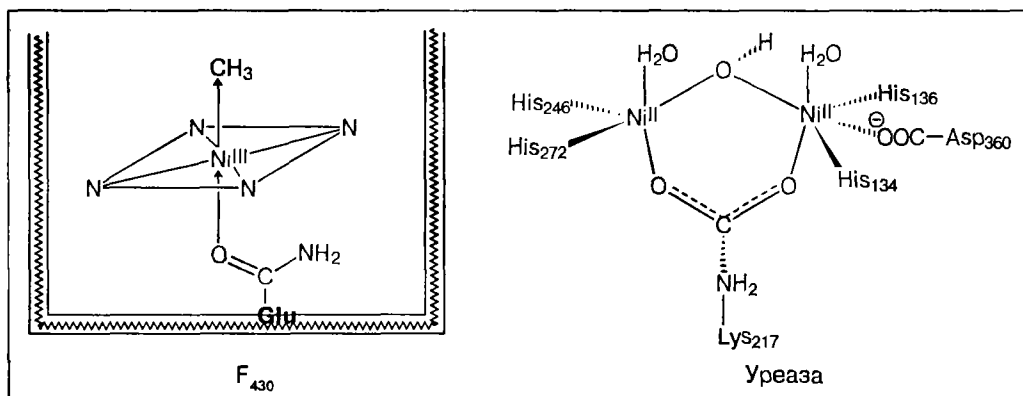


Схема 13.12



Наиболее распространенными молибденовыми кофакторами (MoCo) являются соединения молибдена с птерин-ен-дителилат фрагментом как обязательным и некоторыми другими приходящими лигандами. Эти коферменты проявляют только redox-свойства с широким спектром физиологически активных соединений. Валентность его обычно IV-VI, координация — V-VI. Основные химические связи, которые молибден образует — это сульфидные (как сайт-образующие) и связи разной кратности с атомом кислорода, участвующим в redox-реакциях (схема 13.13).

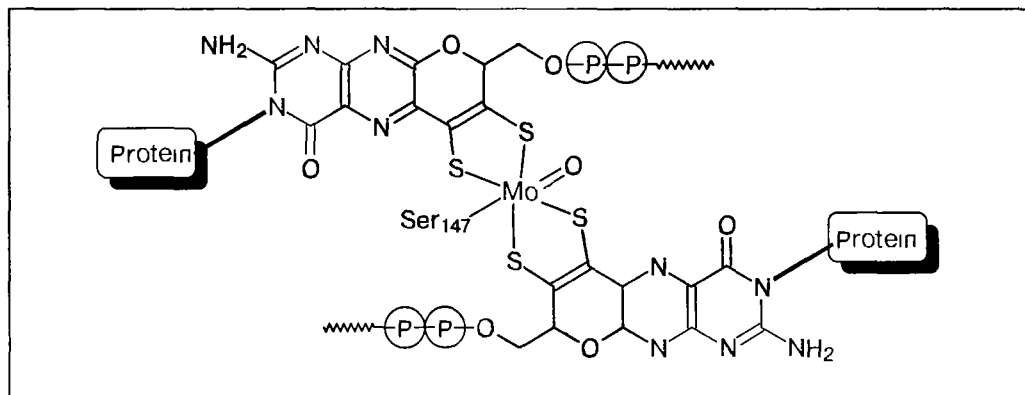
Ковалентными и водородными связями птериновый гетероцикл связан

с белковыми цепями, пирофосфатные фрагменты — с гуанин-нуклеозидом. Вместо атома молибдена в подобном структурном окружении иногда участвует вольфрам.

Ванадий был найден в бром- и йод-пероксидазах морских водорослей, где они, очевидно, ответственны за реакции галогенирования вторичных метаболитов океана.

Марганец также обнаружен в пероксидазах, в супероксид дисмутазах, бактериальных каталазах и оксигеназах. Три степени окисления (+2, +3, +4) зафиксированы для Mn-кофакторов, позволяя им участвовать во многих redox и кислотно-катализируемых по Льюису реакциях.

Схема 13.13



Гетеро-би(поли)-металло-энзимы — самая экзотическая группа металло-энзимов, а возможно, и энзимов вообще. Молекулы этих веществ, как правило, построены с участием атомов двух разных металлов, но при этом один из них может быть представлен в количестве, превышающим единицу. Т.е. по содержанию металлов их можно подразделить как $[M'-M'']$ и $[M'-M'_n]$. Разнообразие этих энзимов также обеспечивается сочетанием различных по природе металлов: обычно это Fe, Ni, Cu, Mo. При формировании биметаллических энзимов, ключевым элементом среди них является железо, которое участвует либо в виде одного атома, либо в виде целого кластера — обычно сульфидного. Поэтому мы можем теперь представить металлический состав основных типов этой группы энзимов более предметно: $[Fe-Ni]$, $[Fe-Cu]$, $[Fe_n-Ni]$, $[Fe_n-Mo]$.

Вполне очевидно, что энзимы, содержащие вышеуказанные сайты, должны обладать мощными редокс-свойствами. Они участвуют в реакциях метаногенеза, гидрогенизации, азот-фиксации, окислирования и др. В основном, такие энзимы найдены в различных бактериях.

Никель-феррум дегидрогеназа — один из типичных энзимов состава $[Ni-Fe]$, выделенный из *Desulfovibrio gigas* и *D. vulgaris*, имеет структуру активного сайта, в котором атом никеля координирован

на четыре цистеиновых остатка белковой молекулы ($C_{68, 65, 530, 533}$), а атом железа — на два цистеиновых фрагмента ($C_{68, 533}$), т.е. атомы металлов имеют два общих лиганда, кроме того — они соединены еще и кислородным мостиком. Высокие координационные возможности атома железа удовлетворены экзогенными лигандами ($C=O$, CN^- , SO) — *схема 13.14*.

$[Ni-Fe]$ -Дегидрогеназы интересны тем, что свои реакции они реализуют в супер-термофильных микроорганизмах, классифицируемых как Archaea, в которых происходит анаэробное восстановление CO_2 , S^0 , NO_3^- , SO_4^{2-} , O_2 . Найдены они в бактериях *Pyrodicticum brockii*, *Thermococcus stetteri*, *Pyrococcus furiosus*.

Биядерный активный сайт цитохрома C оксидазы (C_cO), ответственного за восстановление кислорода до воды,

Схема 13.14

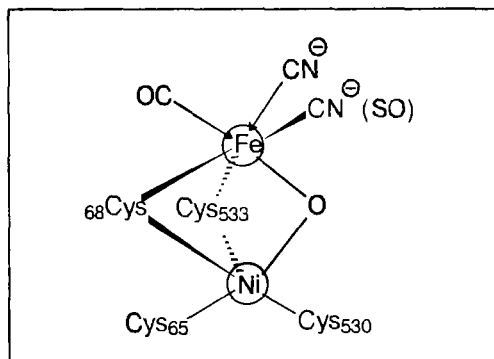
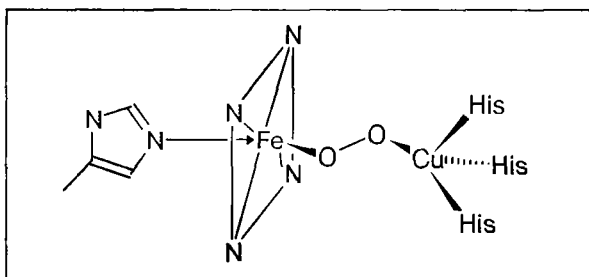


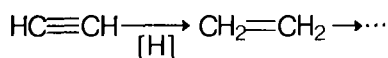
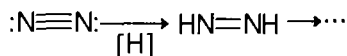
Схема 13.15



имеет металло-состав [Fe-Cu], где атом железа представлен ферро-гем фрагментом, атом меди координирован на три имидазольных фрагмента гистидиновых остатков белковой цепи. Оба атома металла связаны между собой перекисным мостиком.

Важным представителем коферментов [Fe₀-Mo] металло-состава является молибден-феррум кофактор нитрогеназы — фермент, ответственный за азот-фиксацию атмосферного азота.

Эти ферменты содержатся в азот-фиксирующих бактериях рода *Rhizobium*, живущих симбиотрофно в корневых клетках растения-хозяина, в свободно живущих бактериях *Klebsiella pneumoniae* и в фотосинтезирующих сине-зеленых водорослях. Они восстанавливают N₂ до NH₃. Интересно, что ацетилен, электронное строение которого практически такое же, как и у азота, также легко восстанавливается этим ферментом.



Учитывая известную инертность молекулы азота в различных химических превращениях, в том числе и в реакциях гидрирования, можно оценить, насколько мощным восстановителем является феррум-молибденовый фермент. Структура его активного сайта представлена кластером, где один атом молибдена через три сульфидных мостика связан с тремя атомами железа. Последние, в свою очередь, связаны еще с "пучком" феррум-сульфидного содержания — весь этот кластер завязан на белковую цепь донорно-акцепторными взаимодействиями через имидазольный (на молибден) и тиольный (на феррум) фрагменты.

Похожую кластерную структуру активного сайта имеет металло-энзим карбон монооксид дегидрогеназы (CODH), образованный феррум-сульфидным "пучком" и атомом никеля. Феррум-сульфидный кластер состава Fe₄S₄ имеет кубическую упаковку, где все атомы железа (кроме одного — узлового) и серы трижды координированы. Узловой атом железа имеет координацию 5, он через атом X (O или S) связан со вторым металлом — никелем, который тетракоординирован. Этот фермент осуществляет конечную стадию образования ацетил-ScoA:

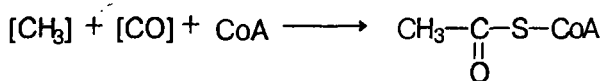
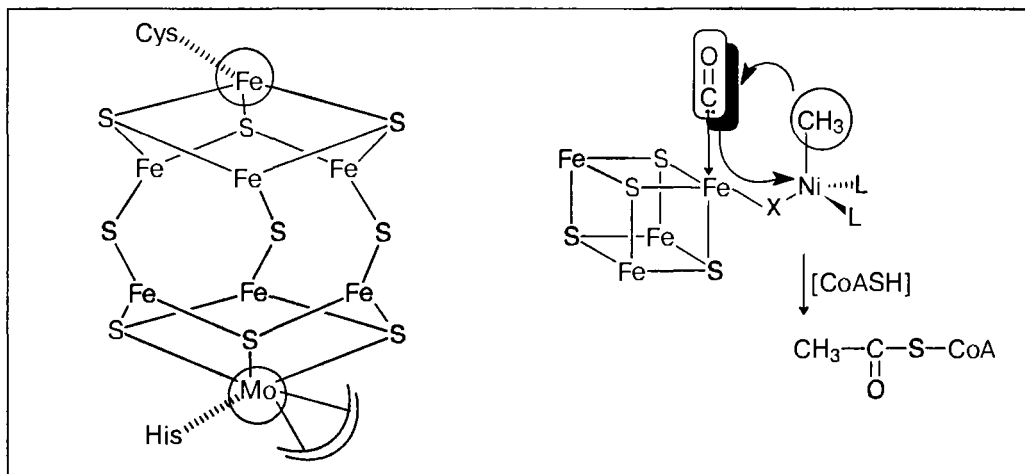


Схема 13.16



Здесь метильная группа координирована на атоме никеля, оксид углерода — на узловом атоме железа, и образование ацетильной группы осуществляется внутримолекулярно.

Структуры полиядерных металло-энзимов, установленные методом рентгеноструктурного анализа (X-Ray) точно показывают пространственное расположение атомов в сайте, координацию ключевых атомов (металлов, в данном случае), но о валентном состоянии этих атомов мы можем говорить только предположительно, на основе косвенных данных, данных квантово-химических расчетов. Возможно, это не имеет особого смысла.

При анализе структуры такого сайта напрашивается другой подход: атомы, его образующие, имеют достаточное количество как валентных электронов, так и вакантных орбиталей, что обеспечивает электронную делокализацию по всему кластеру, и можно ставить вопрос о валентном состоянии всего кластера как суператома, который должен быть охарактеризован общей зарядностью, распределением заряда по участкам кластера, энергиями ионизации и электронного сродства. Но решение этой проблемы находится еще в зачаточном состоянии.

Предметный указатель

- Абиетиновая кислота 173
Абсциссовая кислота 165, 169
Агатовая кислота 173
Агрохелин 242
Аденин 17, 61, 62
Аденозил-3-метилтиопропиламин 350
S-Аденозилметионин 66, 274, 285, 286, 350, 351
Аденозинтрифосфат (АТФ) 64, 65, 283, 284
Аденозинфосфаты 284
Адренамин 30
Адренокортикотропин 81
Адриамицин 8
АДФ 65
Азаринолы 147
Азенин 242
Азетидин-2-карбоновая кислота 74
Азотофиксация 78, 79
Азулены 166, 172
Аймалин 236, 250
Аймалицин 261
Аклациномицин 305
Акридиновые алкалоиды 241
Акроницин 246
Актинидин 228, 246
Актиномицины 93
Алангимарин 234
Аланин 70
β-Аланин 68
Ализарин 212
Аллоза 32, 38
Аллоксантин 331
Аллооцимен 152, 155, 157
Альтроза 32, 38
Аматоксины 90, 91
Амбидол А 344
Амбреттолид 23
Американол 202
Амигдалин 60
Амикацин 308
Амиксациллин 293
Амилоза 57
Амилопектин 57
Аминоадипиновая кислота 296
o-Аминобензойная кислота 273
п-Аминобензойная кислота 216, 217, 269
α-Аминомасляная кислота 85
γ-Аминомасляная кислота 68
2-Амино-4-метилгекс-4-еновая кислота 73
6-Аминопенициллиновая кислота 292
Аминосакхара 49, 50, 51
7-Аминоцефалоспоровановая кислота 296
1-Аминоциклопропанкарбоновая кислота 73
Аминоэтилфосфоновая кислота 346
Ампициллин 293
АМФ 65
АМФ-циклический 65
Амфибины 244
Анабазин 228, 248, 257
Анакардовые кислоты 196
Анатабин 228
Ангелиновая кислота 140
Ангидроглюкоза 42
Ангидроидоза 42
Андрогены 186
Андростендион 186
Андростерон 186
Анзерин 85
Анниатины 313, 314
Антаманид 90, 91, 92
Антипаин 86
Антоцианидины 205, 206
Антрахиловая кислота 216, 217, 254
Антрахиноны 209, 212
Анхалонидин 258, 259
Аламин 83
Апигенидин 205
Апигенин 204
Апиоза 52
Апициклин 303
Апоатропин 224
Арабиноза 32, 33
Аранотин 88
Арахидоновая кислота 107
Арахидиновая кислота 104
Аргинин 71
Ардицинол II 195
Арекадин 226
Арекалин 225, 226
Арилпировиноградные кислоты 218, 219
Артемезол 147
Артемизин 169
Артемизия кетон 144
Аскорбиновая кислота 47, 48, 49, 270
Аспарагиновая кислота 70, 254
Аспарагин 71
Астацин 192
Астрагалозиды 180
Атизин 246
Атропин 225
Аутоокисление жирных кислот 111, 112
Ахирантозиды 181
Ацетиамин 276
Ацетил-S-CoA (активный ацетил) 131, 132
Ацетиленовые кислоты 108
2-Ацетилпиррол 262
Ацетилхолин 28, 29
Ацето-ацетил-S-CoA 132, 133
Ацетогенины 113, 114, 115
Ацетомидин 8
Ацетоуксусная кислота 25
Ацетоуксусный эфир 26, 27
Баккеноилд А 167
Бартериевая кислота 109
Батилловый спирт 124
Бацилариолиды 121
Бацитрацин 311
Бегеновая кислота 104
Бекампициллин 293
Бензилморфин 252
Бензилпенициллин 292
Бензойная кислота 196
Бензохиноны 209, 210
Бенфотиамин 276
Берберин 234
Бетаин 29
Бетулаплатозиды 195
Биалафос 346, 347
Биливердин 263
Билирубин 263
Биллосеспен А 177
Биогепаноиды 183
Биотин 280
Бисаболон 165
Блефаризмины 213
Бовихиноны 210
Бонгкрекиевая кислота 110
Борнеолы 149, 151, 162
Борнилен 142
Бразилихинон 212
Бреветоксины 333
Брожение 45, 46
Бромфосфаерол 344
6-Бромгипафорин 340
Бромтетрациклин 303
3-Бром-3-хлортирозин 73
Бруссонетин С 224
Бруцин 237
Буторфенол 252
Буфотенин 248
Вазизин 241
Вазопрессин 81, 82
Вакценовая кислота 106
Валериановая кислота 140
Валиномицин 92, 93, 313, 314
Валин 70
Ванадий 364
Ванилиновая кислота 196
Варацены 350
Варацин 8
Венустатриол 333
Вералкамин 247
Вербенон 149, 157
Вербенон 151
Верноловая кислота 109
Верукарин Е 262
β-Ветивен 167
Виграноиды 176
Викодиол 149

- Винкамин 239
Винные кислоты 20, 21
Виолаксантин 191
Виолацен 343
Виргатусин 202
Витамеры 267
Витастероиды 181
Витаферин А 181
Виценистатин 317
Воски 130, 131
- Галактоглицериды 129
Галактоза 32, 38
Галактозоксидаза 357
Галантамин 242
Галихлорин 230, 231
Галихолактон 118
Галловая кислота 24, 196, 200
Галогенгвайазулены 344
Галогенорганические соединения 340
Галомон 343
Галопиперон 210
Гамамелоза 52
Гармалин 236
Гармин 236
Гарозамин 308
Гастролактон 147
Гатерумалид 314, 315
Гвайол 167
Гваянолиды 172
4,4', 5,5', 6,6'-Гексагидроксидифеновая кислота 200
Гексаксозановая кислота 130
Гексаксозанол 130
Гемиастерлин 239
Гемовые ферменты 358, 362
Гемоглобин 265
Гемы 265, 266, 363
Генистеин 204
Гентамицины 308
Гентиобиоза 55
Генцианы 228
Геопаноиды 183
Гепарин 58
Геранилпирофосфат 161, 162
Геранил-геранил-пирофосфат 162
Геранил-гераниол 139
Гераниол 138, 143, 152, 162, 261
Гермакран 165
Гетеродентрин 60
Гетерометалло-ферменты 365
Гиалуроновая кислота 58
Гибберелловая кислота 175
Гигромицин В 309
Гидрангенол 204
п-Гидроксibenзойная кислота 24, 196
Гидроксигепанол 179
10-Гидрокси-дека-8-еновая кислота 109
Гидроксикоричные кислоты 218
Гидроксиметилацилфульвен (HMAF, MGI-114) 170
5-Гидроксиметил-фурфурол 44
4-Гидроксипролин 73
Гидрокситетрагидманол 179
13-Гидрокси-тетрадека-2,4,8-триеновая кислота 109
о-Гидроксифенилуксусная кислота 196
п-Гидроксифенилуксусная кислота 197
12-Гидрокси-эйкоза-5,8,10,14,17-пентеновая кислота 109
18-Гидрокси-9,10-эпокси-октадекановая кислота 109
Гидроморфон 252
Гидропиперон 210
Гидрохинон 194, 195
Гимбадин 226
Гипафорин 238
Гипоглицин 73
Гистамин 75, 76
Гистидин 71, 254
Глабрескол 333, 336
Глауцин 234
Глианы 56
Гликоген 57
Гликолевая кислота 18
Гликолипиды 127
Глиоксалева кислота 25, 26
Глицериновая кислота 19, 22, 23
Глицериновый альдегид 32
Глицин 70
Глумитоцин 82
Глутаминовая кислота 71
Глутамин 71
Глутатионил-спермидин 84
Глутатион 84
Глюкаровая кислота 40
Глюкозаминоглианы 58
Глюкоза 32, 34, 35, 38, 40, 41, 43
Глюконовая кислота 40
Глюкуроновая кислота 40
Голомицин 320, 321
Гомогентизиновая кислота 196
Гониаулин 350
Гопаноиды 182, 183, 184
Гопан 183
Госпиол 167
Граммидины 310, 311
Грандизол 147
Гуанин 61, 62
Гувацин 225
Гулоза 32, 38
Гумулены 165, 171
- Дамараны 180
Даммаран 189
Дегидроаланин 312, 313
Дегидроаминомасляная кислота 312, 313
Дегидроаскорбиновая кислота 270
Дегидрохинная кислота 214
Дегидрошикимовая кислота 214
О-Дезацетил-фуроскаралол 178
Дезокси-D-ксилозы фосфат 160
5-Дезокси-5-метилтиоаденозин 273
Дезоксирибоза 49, 61
Дезоксисахара 49
2-Дезоксистрептамин 306
Дезоморфин 252
Декалины 188
Декстраны 57
Делалутин 188
Дельфинидин 205
Дендробин 246
Денудатеноны 176
Десатураза 133, 134
Диазомицин 86
Диаллилдисульфид 350
Диаллилсульфид 349
α, γ-Диаминомасляная кислота 312
4,5-Дибромпиррол-5-карбоновая кислота 340
Дибромтирозин 340
Дигидрогваяретовая кислота 202
Дигидрогиднокарпеевая кислота 105
7-Дегидрохолестерол 190
Дигидроксиацетон 136
8,16-Дигидрокси-гексадекановая кислота 109
8,13-Дигидрокси-октадека-9,11-диеновая кислота 109
22,23-Дигидрокси-эргостерол 270, 271
Дигидроморфин 252
Дигидрострептомицин 307
Дигидрофлавонолы 204
Дигидрохальмугровая кислота 105
Дигитоксоза 49
Дидекацин 308
Диктамин 232
Диметилпропиотетин 350, 351
6,7-Диметоксикумарин 204
Диольные липиды 127
Диосфенол 146
3,3'-Дитиозин 73
Дисигербарин 74
Дискарин D 244
1,5-Дифосфат рибулозы 46
1,6-Дифосфат фруктозы 47
ДНК 63, 64

- Доксидиклин 303
 Доксорубомицин 304
 Дофамин 30
 Дульциол А 208
 Дурин 329
 Дуррин 60

 Жасмоновая кислота 120
 Железо-энзимы 358
 Желчные кислоты 187
 Живица 137
 Жирные спирты 120, 121, 122
 Жиры 123, 124

 Зеатин 139
 Зизаен 168
 Зизифин А 243

 Иботеновая кислота 74
 Идарубицин 304
 Идоза 32, 38
 Изовалериановая кислота 140
 Изогераниол 143
 Изодисиденин 340, 341
 Изожасмоновая кислота 120
 Изокаеспитол 343
 Изокомен 168
 Изокумарины 204
 Изолейцин 70
 Изонардопероксид 170
 Изопенициллин N 292
 2-Изопентилпирофосфат 139, 159
 3-Изопентилпирофосфат 139, 159
 Изопрен 138
 "Изопрен активный" 159, 160
 Изопреновое правило 137, 138
 Изосахариновая кислота 44
 Изотопин 82
 Изофлавоны 204
 Изохинолиновые алкалоиды 233, 234, 235, 258
 Илламахинон 210
 Иллудины 324
 Иллудин S 170
 Имепенем 301
 Имидазольные алкалоиды 241
 Ингенол 175
 Индолизидиновые алкалоиды 230, 231
 Индольные алкалоиды 236
 Инозитол 274, 275
 Иноскавин А 207
 Инсулин 81
 Интегрерины 244
 Иохимбин 237
 Иридодиаль 147
 Итаконовая кислота 140

 Кадинены 167, 171
 Кадинолы 171
 Кадсуренон 202

 Казуариктин 200
 Казуарин 230
 Каинова кислота 74
 Каликоферол D 184
 Каллисионгин А 329
 Каллестатин 115
 Калониктин 129
 Кальциферолы 270, 271
 Кальциферол (D₂) 190
 Камфена хиральные реагенты 157
 Камфен 142, 155, 162
 Камфора 149, 150, 157, 162
 Канамицины 308
 Канамицин В 50
 Капилларидины 331, 332
 Капреомицины 308
 Капсацин 245
 Капсацин 339
 Капсонеоксантин 328
 Каранолы-3 151
 Каран 155
 Карбенициллин 293
 Карвон 146, 157
 Кардиолипин 125, 126
 β-Кариофиллен 167
 3-Карен 142, 148, 154, 155
 3-Карен-5-он 149
 Карминомицин 304
 Карнитин 68, 281
 Карнозин 85
 Каротины 191
 Карпетимицины 300
 Карумонам 302
 Катехины 204
 Катехол 194, 195
 Катехоламины 30
 Каучук 139, 162
 цис-Келлактон 207
 Кельсоен 168
 Кемпферол 204
 α-Кетоглутаровая кислота 79
 Кефалины 125
 Кинуреновая кислота 232
 Клавулоновая кислота 302
 Клавулон 121
 Кларитромицин 314, 315
 Клитоцибулолы 167
 Кобаламины 278, 279
 Кобамидин 287
 Кодеин 235, 259
 Кодзавая кислота 207
 Коевая кислота 320, 321
 Кокаин 225
 Коланолид А 207
 Колистин А 312
 Коллаген 98
 Колхамин 245
 Колхицин 245
 Конгидрин 226
 Кониин 225, 226
 Кониферильный спирт 197, 201, 220

 Коницеин 226
 Констанолактоны 118
 Кордиамин 282
 Кориандрин 207
 Коринамин 234
 Корины 266
 Коричная кислота 197
 Коричные кислоты 221
 Кортизол 187
 Кортикостероиды 187
 Кофеин 240
 Кофейная кислота 197
 Коферменты 267
 Кофермент А 66, 131, 132, 133
 Крахмал 57
 Криброхалинамин 249
 β-Криптоксантин 191
 Ксесктоцикламин А 249
 Ксенобиотики 10
 Ксилоза 32
 Ксилулоза 33
 Кубебин 202
 Кукоамин А 245, 246
 Кукурбитаны 180
 Кулбенсциевая кислота 109
 Кумарины 204, 221
 п-Кумаровая кислота 197
 п-Кумаровый спирт 197
 Купарен 167
 Купредоксины 356, 358
 Купрум-энзимы 356
 Куркуфенол 168
 Лактаразулен 166
 Лактоза 55, 56
 Лактоны сесквитерпеновые 165
 Лактон PGE₃ 121
 Ланатозид А 58, 59
 Ланостаны 180
 Ланостерол 179
 Лантионин 312
 Лауринтерол 343
 Левулиновая кислота 25
 Ледол 168
 Лейкомицины 315
 Лейкотриены 116, 117
 Лейцин 70
 Ленампициллин 294
 Лентионин 350
 Лецитины 125, 287
 Лигнаны 201, 202
 Лигнины 201, 202
 Лигноцериновая кислота 104
 Лизергамид 238
 Лизергиновая кислота 238, 260
 Лизин 71, 254, 257, 269
 Ликопин 191, 193
 Ликоподин 230, 231
 Ликохалкон С 208
 Ликсоза 32
 Лимонен 141, 144, 150, 153, 154, 157, 162
 Лимонная кислота 18, 19

- Лимоноиды 181, 182
Линалоол 143, 162
Линамарин 60
Линатин 86
Линдеразулен 166
Линеатин 147
Линкомицин 321, 322
Линолевая кислота 107
Линоленовая кислота 107
Липоевая кислота 286
Липопептиды 128
Липопротеины 128
Липо-полисахариды 127
Лобелин 225
Логанин 141
Логановая кислота 261
Лонгиторон В 210
Лономицин А 319
Лотаустрамин 60
Лотузин С 244
ЛСД 239
Лупинин 230, 231
Люмистерол 270, 271
Лютонин А 242
Лютеин 191
- Мазтренам 302
Майтотоксин 332, 334
Макроза 315
Малайсицевая кислота 109
Малонил-*CoA* 132
Малоформин А 89
Мальваловая кислота 107
Мальтоза 55
Мангиферин 208
Манзаменоны 121
Манноза 32, 38, 43
Маноалид 177
Марганец-энзимы 364
Мармеладоксид 143
Мастигофорены (А,В) 195
Матрицин 172
Мевалоновая кислота 19, 25, 158, 159
Мевалоновый биосинтез 158, 159, 160
Мевалон-независимый биосинтез 160, 161
Мевальдиновая кислота 159
Медь-энзимы 356
Мезоксалева кислота 25, 26
Мезотоцин 82
Меланины 198
Мелинонин А 238, 250
Мелиттин 83
Менадион 281
Менахиноны 211, 281, 282
Мензаменноны 121
Мензамин С 249
Менталактон 146
Ментан 145
Ментол 145, 150, 151, 153, 157
Мепатрицины 318
- 8-Меркаптоментан 145
Меркаптоэтансульфоновая кислота 288, 289
Меропенем 301
Металлопорфирины 265
Метасахариновая кислота 44
Метациклин 303
Метеленомицины 320
2-Метил-4-аминонафтол 281
2-Метил-бут-1-ен-4-ол 25
3-Метилгептадекановая кислота 104
Метил-11,18-диацетокси-PGF₂ α 121
 γ -Метилен-L-глутаминовая кислота 73
 α -Метиленициклопропил-глицин 73
Метилкобаламин 278
 ϵ -N-Метиллизин 73
2-Метилмасляная кислота 140
S-Метилметионин 350, 351
4-Метилпиррол-2-карбоновой кислоты метиловый эфир 262
N-Метил-трихлорлейцина дикетопиперазин 340, 341
2-Метил-эритрола фосфат 160
Метилэфедрин 29
Метионинметилсульфоний хлорид 273, 274
Метионин 70
Мидекамицин А 315
Микелевая кислота 130
Миколовые кислоты 109
Микомицин 108
Микофенольная кислота 324
Миксоксантофил 192
Мильбемицины 316
Мимозин 74
Мио-инозит 274
Миоглобин 265
Миристиновая кислота 104
Миртеналь 149
Мирценаль 157
Мирцен 141, 143, 157
Митомицины 324, 325
Модгефен 168
Моксолактам 301
Мокаэстрол 188
Молибден-энзимы 364, 365
Молочная кислота 19, 20
Монокроталин 230
Монопирролы 262
Монтафрузин Б 166
Морфин 235, 259
Морфина производные 252, 253
Мотупарамин А 249
Моцимексин 322
MCD-пептид 83
Мукоцин 115
Мукронин А 244
- Мурамин 57
Мурамовая кислота 50, 51
Мурикатоцин 115
Мускарин 30, 245
- НАД⁺ 66
Налмефен 253
Налоксон 253
Налтрексон 253
Наразин 319
Нарингенин 204
Нафтохиноны 209, 211
Неамин 309
Неамфин 349
Нейраминаовая кислота 50, 51
Нейротоксины 82, 83
Некродолы 147
Необиозамин В 309
Неогалихолактон 118
Неолигнан 202
Неомицин В 309
Неофлор 328
Непланоцин А 323
Нероледол 164
Нерол 143
Нециновые кислоты 229
Нецины 229
Ниацин 282
Никель-феррум дегидрогеназа 365
Никель-энзимы 364
Никоморфин 252
Никотин 227, 256
Никотинамидные коферменты 283, 289
Никотинамид 282
Никотиновая кислота 257, 258, 282
Никотиновый спирт 282
Нингидрин 77
Ниранин 349
Нистатин А, 318
Нитрогеназа 78, 79, 366, 367
Ногаламицин 301
Ноджигику спир 149
Нойпримицин 50
Нокардицин 87
Нонивамид 339
Норадреналин 30
Норникотин 227
Норэфедрин 29
Нумуларины 243
- Обакунон 182
Озазоны 45
Окадаевая кислота 333, 334
Окисление фенолов 198
Оксапенамы 301
Оксацефалоспорины 301
Оксациллин 294
Оксигобаламин 278, 279
Оксилепины 117
Оксиниациновая кислота 282

- Окситетрациклин 303
Окситоцин 81, 82
7-Оксо-октадека-11-еновая кислота 109
9-Оксо-октадека-11-еновая кислота 109
Октадеканол-2 131
Олеананы 180
Олеиновая кислота 106
Оливомитины 325
Опозитол 344
Опсин 269
Орнитин 256
Остол 139
Офиоболин А 139
Офиоболин Х 177
Офталмовая кислота 85
Оцимен 143
- Пальмитиновая кислота 104, 133**
Пальмитоолвиновая кислота 106
Панипинем 300
Пантетеин 277
Пантовая кислота 19
Пантолактон 23
Пантотениловый спирт 277
Пантотеновая кислота 68, 277
Папаверин 234
Папуамин 249
Парамоидин 309
Парахол 211
Пачулевый спирт 168
Пеганин 241
Педикулинин 228
Пейоксисовая кислота 258, 259
Пеларгонидин 205
Пелетиерин 225, 226
Пеллотин 258, 259
Пенициллин N 87
Пенициллины 292, 293
Пеницилловая кислота 25
2,3,7,11,15-Пентаметилгексадекановая кислота 104
2,2,6,10,14-Пентаметилпентадекановая кислота 104
Перегруппировка Вагнера-Меервейна-Наметкина 156
Пероксиахипендол 144
Петрозелиновая кислота 106
Петрокортин А 329
Петрокортин С 331
Петросинол 329
Пецилоидин 321
Пивалиновая кислота 140
Пикророцелин 88
Пилокарпин 241
Пинана хиральные реагенты 157
Пинан 154
 α -Пинен 141
Пинены 148, 155, 157, 162
- Пиновая кислота 226
Пинокарвон 149
Пинорезинол 202, 220
Пиолитеорин 262
Пипеколовая кислота 225
Пиперидиновые алкалоиды 225, 226, 257
Пиперитон 146
Пиперогалон 210
Пираницин 115
Пиридиновые алкалоиды 227, 228, 257
Пиридоксаль 277, 278
Пиридоксальфосфат 278
Пиридоксамин 277, 278
Пиридоксол 277, 278
Пирилия соли 203, 205
Пиринодемин А 228
Пировиноградная кислота 8, 23, 25, 26, 27, 28
Пироны 203, 204
Пирролидиновые алкалоиды 224
Пирролизидиновые алкалоиды 228, 229
Пирролохинолинин 288
Пирромицин 305
Плазмогены 124
Плакортиды 110
Планоксил ацетат 147
Пластохиноны 209, 285
Пластоцианин 358
Платифиллин 229
Пликамицин 326
Плюмбагин 211
Плюмбецин 346
Полиеновые макролиды 314
Поликарбоновые жирные кислоты 110
Поликетидный биосинтез 132
Полимиксины 312
Полипептидные алкалоиды 242
Порфирамицин 324
Порфобилиноген 262
Прегнадиол 189
Прегненолон 185
Префеновая кислота 215, 216
Провитамины 267
Прогестерон 186
Продигозины 262
Пролактин 81
Пролин 71
Простагландины 118, 119, 120
Простановая кислота 119
Протеиногенные аминокислоты 69, 70
Протокатеховая кислота 196, 215
Псевдоптероксазол 247
Психоза 33
Псоротаммон А 213
Пулегон 146
Пульхеримовая кислота 88
- Пунагландины 341, 342
Пунктатин D 168
Пуриновые алкалоиды 239
Пуупехеидон 213
Пуупехенон 212
- Разветвленные моносахара 51
Ракагламиды 339
Рамноза 49
Ратьядон 115
Раубазин 237
Рауловая кислота 177
Реверомицин А 319
Резерпин 237
Резортиомицин 349
Ретиналь 192, 193, 268, 269
Ретиноевая кислота 268, 269
Ретинол 268, 269
Ретинолацетат 269
Ретроницин 229
Ретрозин 230
Рибоза 32, 34, 37, 61
Рибонуклеаза 99
Рибофлавин 275, 276
Рибулоза 33
Рифамицины 316, 317
Рифампин 317
Рицинолевая кислота 19, 108
РНК 63, 64
Родовиоласцин 191
Родопсин 269
Розеноксид 143
Ролитетрациклин 303
Рондолитамидин 341, 343
Рубомицин 304
Рудольфомицин 305
Рутакридон 241
Рутин 206
- Сабинен 142
Сакситоксин 240
Саланидин 247
Салициловая кислота 196
Самандарин 248
Сангенол Н 208
 β -Сантален 168
Сапогенины 179, 180
Сапонины 179, 180
Саркомицин 320
Саррациновая кислота 140
Сативанин Н 243
Саундериазиды 181
Сахариновая кислота 44
Сахароза 55, 56
Свансонин 230, 231
Седамин 257
Секлоганин 261
Секретин 81
Селахиловый спирт 124
Селеноцистеин 74
Сенецивая кислота 140
Сенеционин 229
Септаноза 36

- Серендитность 14
Серин 70
Серосодержащие соединения 347
Серосодержащие соединения лука 11
Серотонин 75, 76
Серратаны 180
Сесквикарен 167
Сиаловые кислоты 50
Сигватоксин 332, 333
Сидероксилон альфа А 207
Сизомицин 308
Синаповая кислота 197
Синаповый спирт 197
Синатицин 208
Синигрин 61
Синоменин 235
Сиринговая кислота 196
Скалараны 178
Скваламин 249
Сквален 139, 178
Сквален-оксид 5
Скутианин J 243
Сояцеребозид 129
Соланделактоны 118
Соласодин 247
Сорбоза 33
Спартеин 230, 231
Спендозит 147
Спермициновые алкалоиды 246
Спирамицины 315
Спириллоксантин 191
Спонгианолид А 177
Станозолол 188
Стахидрин 224
Стеариновая кислота 104
Стеллетазол А 249
Стеркуловая кислота 107
Стероиды 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190
Стивенсин 242
Стрепидин 306
Стрептоза 52
Стрептомицин 307
Стрихнин 237
Стронгилодиол 329
Султамициллин 294
Сульфазецин 302
Сурфактин 130
Сфинганин 128
Сфингозин 29, 128
Сфингомиелины 128
Тагатоza 33
Таксифолин 204
Таксицин 173
Таксол 12, 13, 174
Талампициллин 294
Талоза 32, 38
Танины 199, 200, 201
Тараксастаны 180
Тебаин 235
Теданолид 317
Тейкопланины 322, 323
Текомаин 226
Тентоксин 89, 90
Теобромин 240
Теофиллин 240
Тересантолол 148
Терпениолы 145
Терпин 157
Терпингидрат 155
Терпинены 145
Терпинолен 145
Терриевая кислота 320
Тестостерон 186
Тетрагидроканнабинол 195
Тетрагидрокортизол 189
Тетрагидрокортизон 189
Тетрагидрофолиевая кислота 279
Тетрагидрофурановые жирные кислоты 110
Тетракозановая кислота 130
Тетрапирролы 263
Тетрафилин А 60
Тетрациклины 303
Тетроновая кислота 177
Тиамин 275
Тиаминфосфаты 275
Тибетолит 23
Тигемонам 302
Тиглиновая кислота 140
Тизанон 211
Тикарциллин 294
Тимин 61, 62
Тимол 146, 153
Тиомутин 320, 321
Тирозин 70, 254, 258
Тироксин 340
Тирсиферол 333
Токоферолы 194, 195, 272, 273
Токсин "греческого огня" 87
Трегалоза 56
Треоза 32
Треонин 70
Триаконтанол 130
Триангулиновая кислота 329
Тригалловые кислоты 200
Тригонелин 227
5,9,13-Триметилтетрадекановая кислота 104
4,8,12-Триметилтридекановая кислота 104
Трипирролы 262
Трипсин 97
Триптофан 71, 254, 260
Трихилин Н 182
Трицикловетивен 168
Тромбоксаны 117
Тропановые алкалоиды 224
Тропанон 256
Туберактиномицины 311
Туберин 320, 321
Туйены 148
Туйиловый спирт 149
Туйоны 149, 151
Турицин 224
Туроцидины 311
Убихиноны 209, 285
Урацил 61, 62
Уреаза 364
Уридиндифосфат глюкоза 288
Урсаны 180
Урушнол 195
Усниацин 321, 322
Фагаронин 241
Фалкаринол 329
Фаллотоксины 90, 91
Фарнезен 164
Фарнезилпирофосфат 162
Фарнезол 138, 164
Фарнихинон 281
Фелландрены 145
Фенантретриновые алкалоиды 241
Фенилаланин 70, 254
Фенилпировиноградная кислота 219
alpha-Фенхен 142
Фенхены 148
Фенхол 149
Фенхон 149
Феркоперол 164
Феромоны 9, 122
Феррихром 90
Ферро-купрум энзимы 366
Феррум-сульфидные энзимы 361
Феррум-энзимы 358
Феруловая кислота 197
Филлохинон 281, 282
Фиолетовый Рузмана 77
Фитоин 139, 190, 191
Фитол 173
Фитосфингозин 29
Фитофлуин 191
Флаванолы 204
Флавины 275, 276
Флавоны 204
Флеиновая кислота 107
Флиндерсин 232
Фломоксеф 301
Фолацин 279
Фолиевая кислота 279
Форбоксалол А 317
Форбол 174
Формилкинуринин 362
Фортуитин 130
Фосимидозин А 323
Фосфат глицериновой кислоты 47
Фосфат дигидроксиацетона 47
Фосфат енол-пировиноградной кислоты 47
Фосфатидилглицерины 125

- Фосфатидилинозиты 125
 1-Фосфатидилмионнозит-4,5-дифосфат 126
 Фосфатидилсерин 125
 Фосфатидил-сульфолин 350
 Фосфидомицин 346
 Фосфоглицериды 124
 Фосфомицин 346, 347
 Фосфонотриксин 346
 5-Фосфорибозил-1-пирозин 80
Фосфорорганические соединения 345, 346
Фрагранол 147
 Франгуланины 243
 Фредерикамицин А 325
 Фрилингин 331
 Фруктовый лактон 144
 Фруктоза 33, 34, 37, 43
 Фтиохол 320
 Фукоза 49
 Фукоксантин 192, 328
 Фумагиллин 322
 Фумигатин 320
 Фурановые жирные кислоты 109
 Фуроскаларол-О-дезацетил 178
Фурурол 44

Халконы 208
 Хальмугровая кислота 106
 Хамазулен 172
 Хамовая кислота 149
 Химильевый спирт 124
 Хиназолиновые алкалоиды 241
 Хинидин 232
 Хинин 232
 Хинная кислота 19, 24, 25, 214
 Хинолизидиновые алкалоиды 230, 231
 Хинолиновая кислота 258
 Хинолиновые алкалоиды 231, 232
Хинонметидные тритерпеноиды 182
 Хинуклидин 232
 Хитин 57
 Хламодин 89, 90
 Хлорамфеникол 320, 321
 Хлорофиллы 265
 Хлортетрациклин 303
 Холафилламин 247
 Холевая кислота 187, 189
 Холекальциферол (D_3) 190
 Холестерол 130
 Холил-глицин 187
 Холил-таурин 187
 Холин 29
 Холостаны 180
 Хомерин 227
 Хондритин сульфат 58
 Хондрокол А 343

 Хоризмовая кислота 215, 216
 Хризантемат 147
 Хризантемовая кислота 141
 Хризантенон 149
 Хромоны 204
 Хургдадин 192

Целластрол 182
 Целлобиоза 55
 Целлюлоза 57
 Цембраноиды 176
 Цембрен 173
 Церамиды 128
 Цереброзиды 129
 Цериловый спирт 130
 Церотиновая кислота 130
 Цетиловый спирт 130
 Цетин 130
 Цефадроксил 298
 Цефаклор 298
 Цефалексин 298
 Цефалоридин 298
 Цефалоспорины 296, 297
 Цефалоспорин С 87
 Цефалотин 298
 Цефамандол 298
 Цефатриксин 298
 Цефизолин 298
 Цефиксим 299
 Цефоперазон 300
 Цефотаксим 299
 Цефпирамид 300
 Цефтазидим 299
 Цефтриаксон 299
 Цефуросим 299
 Цианогенные гликозиды 59, 60
 Циататриол 173
 Циклоартенол 179
 Циклогексан-1,2,3,4,5,6-гексол 274
 Циклокупаренол 168
 Циклопентеноновые антибиотик 320
 Циклопротобуксин А 247
 Циклосерин 310
 Циклофенхен 148
 п-Цимол 153
 1,8-Цинеол 146
 Цинк-энзимы 355
 Цинхонидин 233
 Цинхонин 233
 Цистеин 70
 Цистодамин 249
 Цитиколин 287
 Цитозин 61, 62
 Цитокенин 139
 Цитохром С оксидаза 358
 Цитохромы 265
 Цитраль 143
 Цитронелаль 143
 Цитруллин 362

Черный хинон 198, 199

 Шамиграны 167
 Шикиматный биосинтез 215, 216, 217
 Шикимовая кислота 19, 24, 25, 214
 Шоначаллин С 166

 Щавелево-уксусная кислота 25, 48

Эбурнамонин 238
 Эинуллин 88
 Эйкозанол-2 131
 Эйкозенины 328, 329
 Экзогены 9
 Элаидиновая кислота 106
 Элаиолит 316
 Элемол 165
 Эленилацетат 157
 Элеостеариновая кислота 108
 Эллаговая кислота 200, 201
 Эмитин 234
 Эмодин 212
 Эндогены 9
 Энкефалины 82
 Эпibatидин 248, 341, 343
 6-Эпинеофлор 328
 Эпиземол 165, 171
 Эпизимены 171
 Эпокси- α -бисаболен 168
 Эпокси- α -пинен 151
 Эпоксигераниолы 152
 Эпоксисимонены 154
 Эпоксисквален 179
 Эргоалкалоиды 260
 Эргостерол 190
 Эремофилон 167
 Эринацин С 175
 Эритидин 240
 Эритроза 32
 Эритромицины 314, 315
 Эритрофулоза 33
 Эруковая кислота 106
 Эскулетин 218, 220
 Эспермицин А 4
 Эстрадиол 186
 Эстриол 186
 Эстрогены 186
 Эстрон 186
 β -Этаноламин 28, 29
 Этиохоланолон 189
 α -Эудесмол 167
 Эугенин 204
 Эунциллин 173
 Эуфореппинол 174, 175
 Эфедрин 29, 245
 Эхинатин 208
 Эхинопсин 232, 233

Юглон 211

Яблочная кислота 18, 19, 48

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие автора	3
Глава 1. ВВЕДЕНИЕ	4
1.1. Предмет химии природных соединений	4
1.2. Классификация природных соединений	7
1.3. Методология химии природных соединений	10
1.4. Углерод и жизнь	14
Глава 2. ПРОСТЕЙШИЕ БИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРИРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ — МОСТИК К МАССИВУ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ	18
2.1. Гидроксикислоты	18
2.2. Оксокислоты	25
2.3. Аминоспирты	28
Глава 3. УГЛЕВОДЫ	31
3.1. Классификация	31
3.2. Свойства и структура моносахаридов	33
3.3. Химические свойства моносахаридов	39
3.4. Биосинтетические реакции углеводов	46
3.5. Производные моносахаров	49
3.6. Гликозиды	52
Глава 4. АМИНОКИСЛОТЫ, ПЕПТИДЫ, БЕЛКИ	68
4.1. Классификация и строение аминокислот	68
4.2. Химические свойства α -аминокислот	75
4.3. Биосинтез аминокислот	78
4.4. Полипептиды	81
4.5. Дикетопиперазины	87
4.6. Циклопептиды	89
4.7. Депсипептиды	92
4.8. Белки	94
Глава 5. ЛИПИДЫ: ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ	103
5.1. Жирные кислоты	103
5.1.1. Химические свойства жирных кислот	110
5.2. Метаболиты жирных кислот	113
5.2.1. Ацетогенины	113
5.2.2. Карбоциклические оксипипины	117
5.3. Жиры и жироподобные производные жирных кислот	123
5.4. Биосинтез жирных кислот и их производных	131
Глава 6. ИЗОПРЕНОИДЫ-I	137
6.1. Терпены и терпеноиды	137
6.2. Гемитерпены	139
6.3. Монотерпены	140
6.4. Ациклические монотерпены	142
6.5. Моноциклические терпены	144
6.6. Бициклические монотерпены	148
6.7. Строение и свойства монотерпенов	150
6.8. Биосинтез изопреноидов	158
Глава 7. ИЗОПРЕНОИДЫ II. ОТ СЕСКВИТЕРПЕНОВ ДО ПОЛИТЕРПЕНОВ	164
7.1. Сесквитерпены	164
7.2. Химические свойства сесквитерпенов	170

7.3. Дитерпены и сестертерпены	172
7.4. Тритерпеноиды и стероиды	178
7.5. Тетратерпеноиды — каротиноиды	190
Глава 8. ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ	194
8.1. Фенолы и фенолокислоты	194
8.2. Пираны	203
8.3. Хиноны	209
8.4. Биосинтез фенольных соединений	213
Глава 9. АЛКАЛОИДЫ И ПОРФИРИНЫ	223
9.1. Понятие об алкалоидах и их классификация	223
9.2. Истинные алкалоиды	224
9.3. Протоалкалоиды	245
9.4. Алкалоиды разных групп	246
9.5. Химические свойства и химические модификации алкалоидов	250
9.6. Аминокислоты и биосинтез алкалоидов	253
9.7. Порфирины	261
Глава 10. ВИТАМИНЫ И КОФЕРМЕНТЫ	267
10.1. Витамины — собственно	268
10.2. Витамины-коферменты	275
10.3. Коферменты	283
Глава 11. АНТИБИОТИКИ	291
11.1. β -Лактамные антибиотики	292
11.2. Тетраценовые антибиотики	303
11.3. Аминогликозидные антибиотики	306
11.4. Пептидные антибиотики	310
11.5. Макролидные антибиотики	314
11.6. Полиэфирные антибиотики	319
11.7. Антибиотики разные	320
Глава 12. РАЗНЫЕ ГРУППЫ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ	327
12.1. Природные кумулены и ацетилены	327
12.2. Полиэфиры	332
12.3. Амиды	336
12.4. Элементорганические природные соединения	339
Глава 13. МЕТАЛЛО-КОЭНЗИМЫ	353
Предметный указатель	368